EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. CHRISTIAN CHAMPY

1906-1922

PARIS
LIBRAIRIE OCTAVE DOIN
GASTON DOIN, EDITEUR
8, PLACE DE L'ODÉON, 8
1922

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16



TITRES & FONCTIONS

Licencié ès Sciences.
Docteur en Médecine.
Docteur ès Sciences.
Classé 1er au concours d'agrégation d'histologie des Facultés de Médecine.

Lauréat de la Faculté de Médecine.
Lauréat du Collège de France.
Mention très honorable (Prix Saintour), Académie de Médecine.

Préparateur aux travaux pratiques d'histologie, Faculté de Médecine de Paris, 1908-1913.
Chef de laboratoire adjoint à la clinique gynécologique de la Faculté, 1910.
Chef du laboratoire de la Clinique gynécologique, 1918.
Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, 1913.
Chargé de cours à la Faculté de Lyon, 1917.
Chargé de l'enseignement de l'histologie à la Faculté de Médecine de Lyon, 1918.

ENSEIGNEMENT

Enseignement pratique de l'histologie (comme préparateur aux travaux pratiques, de 1908 à 1913)

Conférences d'histologie faites à la Faculté de Médecine de Paris.

Chargé de l'enseignement de l'histologie et de l'embryologie à la Faculté de Médecine de Lyon, 1917-1918. (Par suite de la mise à la retraite du professeur Renaut).

Conférences d'embryologie à la Faculté de Médecine de Paris, 1920-1921-1922.

Conférences supérieures d'embryologie, 1921 (conférences sur la mécanique du développement, les rapports entre les causes phylogéniques et les causes actuelles des phénomènes embryologiques).

Cours spéciaux d'anatomie, histologie, et anatomie pathologique des organes génitaux de la femme professés à la Clinique gynécologique 1913 à 1922.

Chargé d'abord de l'enseignement pratique de l'histologie, puis de conférences d'histologie, enfin de l'enseignement de l'embryologie, (et à Lyon de la totalité de l'enseignement histo-embryologique) j'ai toujours pensé que l'enseignement des sciences morphologiques ne pouvait tirer son intérêt que des notions de morphologie générale et de physiologie qui s'y rattachent, aussi leur ai-je toujours fait une aussi large place qu'il était possible.

Mais l'enseignement théorique doit être constamment doublé d'un enseignement pratique qui assure aux étudiants une instruction de faits indispensable. Les travaux pratiques d'embryologie n'existant pas au programme, j'ai toujours accompagné l'enseignement théorique de cette science de démonstrations faites dans les

salles de travaux pratiques après chaque trois leçons, tant il me paraît nécessaire que les étudiants prennent contact eux-mêmes avec les faits particuliers, ce qui est indispensable pour suivre le professeur dans son travail de généralisation et y participer utilement.

Des conférences supérieures d'embryologie m'ont permis (1921) de développer les questions de morphogénie et de physiologie du développement qui, je n'ai cessé de le déplorer, sont beaucoup trop négligées dans l'enseignement courant.

ENSEIGNEMENT DU LABORATOIRE

Depuis 1913, et avec la longue interruption de la guerre, le laboratoire a attiré de nombreux élèves et travailleurs français et étrangers. Beaucoup désiraient seulement connaître nos méthodes de travail. Je n'en parlerai pas ici. Un certain nombre se sont livrés à des recherches originales.

Je citerai :

TRAVAILLEURS FRANÇAIS

P. Colle, Docteur en médecine, 1918-1919.
H. Bulliard, Préparateur à la Faculté, 1918-1922.
A. Giroud, Licencié es-sciences, 1918-1922.
Mlle Guinier, Docteur en médecine, 1922.
P. Gley, Etudiant en médecine, 1920-1922.

TRAVAILLEURS ÉTRANGERS

F. Coca, Professeur à Madrid (Mission du gouvernement espagnol), 1913-1914.
Mme N. Kritch, Professeur à l'Ecole de Médecine des Femmes de Moscou, 1914.
H. M. Carleton, Assistant d'histologie à l'Université d'Oxford, 1919-1920.

K. Moukayé, Professeur à l'Ecole de Médecine de Tai-ho-kou (Formose) Japon, 1920-1921.

J. Szymanovicz, Privat-docent à la Faculté de médecine de Cracovie, Pologne, 1920-1921.

I. Vasiliu, Prosecteur à la Faculté de Cluj (Roumanie), 1921-1922.

E. de Bartha, 1er Assistant à l'Institut anatomique de Buda-Pesth, 1922.

Les principaux travaux du laboratoire exécutés sous ma direction sont analysés dans cet exposé. Je ne puis pas parler ici des nombreuses thèses dont la partie anatomique a été faite au laboratoire, mais seulement des recherches anatomiques ou physiologiques tendant à un but biologique général.

INTRODUCTION

L'anatomie générale, bien que de création française, paraît pourtant ne plus exister chez nous, sous la forme du moins où elle était née.

L'histologie, telle qu'elle est trop souvent comprise n'est que l'anatomie générale amputée d'une partie embryologique et morphologique générale importante.

L'anatomie générale eût pu avoir une autre évolution ; au lieu de se rétrécir, elle eût pu accuser une tendance à devenir plus compréhensive ; il eût fallu pour cela qu'elle s'annexât une partie importante de la physiologie générale et qu'elle s'étendît dans le domaine de la morphologie générale ; elle serait devenue alors la science biologique véritablement nodale.

Un tel programme est cependant réalisable et il est facile de faire un groupement logique des éléments que je viens d'indiquer.

La morphologie cellulaire qu'on ne peut séparer de la physiologie cellulaire : la *biologie cellulaire* en un mot, devra être la base de l'anatomie générale ainsi comprise. Tout être vivant tient, au moins à un moment de son évolution, dans une cellule ; ses propriétés sont dérivées de celles de cette cellule, aussi bien ses propriétés spécifiques ou individuelles que celles qu'il a de communes avec les autres êtres vivants. Les propriétés de la cellule doivent donc nous être connues jusque dans le détail.

La morphologie cellulaire est par conséquent un élément important de cette anatomie générale, mais elle n'en est pas l'élément unique. Les formes ne doivent être pour nous que les indices sensibles de phénomènes que nous devons chercher à distinguer à travers elles, et cet effort d'abstraction est seul capable de leur donner un intérêt.

*
* *

L'étude des conditions physico-chimiques de la vie cellulaire est un élément fondamental de nos connaissances de la cellule. Elle se heurte à de multiples difficultés techniques, mais peut progresser par deux méthodes convergentes. On peut dans quelques cas appliquer à des éléments favorables les données et les méthodes de la chimie physique. On peut dans d'autres cas, préciser sur des objets bien choisis, les conditions de la dynamique cellulaire et limiter peu à peu l'aire des tâtonnements. Presque tout est à faire dans cette voie où chaque progrès contribuera à combler l'hiatus qui, dans nos connaissances, sépare encore la Biologie de la Physique.

⁂

L'étude chimique de la substance vivante n'est du domaine de la biologie cellulaire générale que dans la mesure où nous pouvons localiser dans la cellule les substances définies par la chimie biologique ; elle est étroitement liée à la morphologie cellulaire générale en ce sens qu'il est indispensable de déterminer le degré de généralité morphologique d'un constituant de la cellule avant d'en faire une étude micro-chimique.

⁂

Mais l'anatomie générale ne doit pas se limiter à l'étude de la biologie de la cellule ou des tissus, la micrographie ne doit pas être son unique méthode. L'étude de toutes les conditions qui aboutissent à la production d'une forme définie doit être de son domaine, au moins dans ce qu'elle a de général, et elle doit comprendre tout ce qu'on pourrait appeler la morphologie causale.

Les histologistes devraient s'y sentir amenés naturellement par l'embryologie qui fait nécessairement partie de leur éducation, si elle est complète, et d'ailleurs tient une place importante dans l'enseignement. Comment un naturaliste qui étudie la série des stades du développement avec une éducation biologique générale peut-il ne pas s'intéresser aux causes de ces successions de formes parfois singulières ou imprévues ? que ce soient les causes passées d'ordre phylogénique, ou les causes actuelles d'ordre physiologique ? Comment ne pas essayer de trouver le lien entre les unes et les autres par un effort de synthèse qui, à chaque progrès, établira la cohésion entre des séries de faits encore tout à fait disparates.

Pour essayer cela, il faut que celui qui cultive l'anatomie générale s'intéresse à l'anatomie comparée, indispensable d'ailleurs à la technique de l'histologiste et de l'embryologiste. Il faut aussi qu'il s'attache à rechercher les conditions actuelles

des phénomènes de développement en n'oubliant jamais que c'est par elles que se traduisent les causes phylogéniques.

Les notions de morphologie générale et spéciale prendront alors entre ses mains une valeur éducative qu'elles ne peuvent avoir en d'autres, parce qu'il possèdera le fil qui en réunit les éléments.

Il est frappant à cet égard de voir que tandis que les biologistes français dédaignent trop souvent les enseignements de la cytologie générale, les étrangers, spécialisés dans les recherches qui paraissent le plus éloignées des études cellulaires insistent sur la valeur fondamentale de celles-ci (Osborn, par exemple).

* * *

Réaliser une unité avec des matériaux aussi complexes est un effort auquel il ne suffirait peut-être pas de consacrer toute une vie de travail et je ne prétends point y être parvenu. Qu'on me permette seulement d'indiquer les essais que j'ai faits pour grouper les éléments nécessaires à la réalisation de ce programme.

Ayant acquis dans le laboratoire du Professeur Prenant la technique de la morphologie cellulaire et aussi la technique micro-chimique vers laquelle il a constamment porté ses efforts, je me suis efforcé d'acquérir la technique physiologique dans le laboratoire du Professeur Gley.

La direction d'un laboratoire d'hôpital m'a obligé à acquérir les éléments essentiels de la technique chimique et bactériologique. La nécessité de suivre dans un travail récent le parallèle entre l'histologie des glandes génitales de divers Vertébrés et leur anatomie générale m'a conduit à m'accoutumer, au laboratoire d'anatomie comparée du Muséum, à la technique et aux habitudes d'esprit de l'anatomie comparée.

Le maniement de nombreux faits d'anatomie pathologique, quelques travaux dirigés dans ce sens, m'ont fait acquérir la connaissance d'une série de faits importants que l'anatomiste général ne devrait jamais ignorer. Toutes ces méthodes m'ont été fort utiles.

* * *

Dirigées d'abord du côté de la morphologie cellulaire (études sur les mitochondries) mes recherches se sont bientôt tournées du côté de la biologie cellulaire. (Recherches sur l'absorption intestinale). Mes travaux sur les cultures de tissus m'amenèrent aux problèmes de morphologie causale et de biologie cellulaire générale. La nécessité s'imposa alors à moi d'isoler, puis d'étudier des phénomènes de

développement purs. Les nécessités de l'expérimentation me firent rechercher les phénomènes de développement tardifs (jabot du pigeon, caractères sexuels) ou les phénomènes accessibles chez les larves à vie libre (thyroïdisation des têtards) et j'espère avoir apporté quelque lumière dans ces questions.

Mes travaux d'histologie ou de cytologie des glandes génitales ont été empreints du souci d'accéder pour les solutionner aux faits d'intérêt biologique général, et d'éviter les faits spéciaux. La meilleure méthode m'a toujours paru l'étude simultanée d'une série d'espèces différentes qui seule permet de distinguer les phénomènes généraux.

Les énormes différences spécifiques que j'ai observées partout, récemment encore chez les Mammifères m'ont amené à en rechercher les raisons dans la phylogénie et les adaptations particulières, et par conséquent à entrer dans l'anatomie comparée proprement dite. Je me suis vite aperçu que les faits cytologiques et anatomo-comparatifs s'éclairent réciproquement, et que la connaissance de la phylogénèse est aussi indispensable au cytologiste que la connaissance de la cytologie est nécessaire à celui qui veut raisonner sainement des faits phylogéniques.

L'anatomie pathologique qui présente des expériences toutes faites m'a intéressé parce que ces expériences jettent une lumière précieuse sur les faits de la biologie cellulaire normale, et aussi parce que j'ai pu trouver dans la biologie cellulaire des explications toutes naturelles de faits pathologiques importants.

* * *

L'exposé ci-dessous vise surtout à la concision. Je n'ai pas cru utile de l'illustrer. Je rappellerai seulement que les publications analysées renferment plus de 500 figures dont le 1/4 en couleurs, une vingtaine de graphiques, non compris les ouvrages didactiques illustrés de 350 figures presque toutes originales.

Depuis que j'ai commencé à m'occuper de recherches scientifiques, j'ai publié une série de travaux ininterrompue, sauf pendant la guerre de 1914. Mobilisé comme médecin (1914) dans une ambulance divisionnaire, puis dans un bataillon d'infanterie (1915-1916) et enfin chargé d'un très lourd service à Lyon (1917-1918) j'ai dû interrompre complètement tout travail scientifique. Les travaux datés de 1915 et 1916 étaient à l'impression lors de la déclaration de guerre. Je n'ai pu qu'en corriger les épreuves.

ANALYSE SUCCINCTE DES DIVERS TRAVAUX [1]

CYTOLOGIE [2]

A propos des mitochondries des cellules glandulaires et des cellules rénales.
(C. R. Soc. Biol., 30 janvier 1909) (7).

Examinant sur divers objets la structure et la disposition de l'appareil mitochondrial, je montre que les mitochondries sont identiques aux filaments végétatifs d'Altmann, qu'elles ne sont qu'une image meilleure de ce que Garnier et Bouin ont appelé l'ergastoplasme. Je m'élève contre l'opinion de Regaud (qu'il a abandonnée depuis) que les mitochondries n'existent que dans certaines cellules et *je montre leur généralité.*

Mitochondries et corps chromatoïdes dans les spermatogonies des Anoures.
(C. R. Société de Biologie, 6 février 1909) (8).

J'examine sur les spermatogonies et les autres éléments de la spermatogénèse des Anoures, objet de choix pour cette étude, la structure du cytoplasme et je conclus qu'il ne renferme d'autres éléments (à part le centrosome et les enclaves) que les mitochondries et les corps colorables comme le nucléole (pyrénoïdes). La structure du cytoplasme est donc relativement simple comme celle du noyau.

---

(1) Nota. — J'appelle l'attention sur le fait que j'utilise peu les courtes notes et préfère de beaucoup les mémoires d'ensemble un peu étendue. La longueur des analyses est donc proportionnelle, soit à la longueur des mémoires, soit à l'importance que je leur attribue.

(2) Cette classification est toute approximative, la plupart des travaux analysés renfermant à la fois de la cytologie de la physiologie, etc.

(Voir l'index méthodique, page 79).

Le numéro entre parenthèses indique l'ordre chronologique des publications; les numéros en italiques l'ordre des publications des travailleurs du laboratoire.

Démonstration de mitochondries dans diverses cellules.
(C. R. Association des Anatomistes, Nancy 1909) (12).

Je montre l'existence de chondriocontes dans les objets suivants : Epithélium intestinal des Batraciens, tissu conjonctif et musculaire de l'intestin, corps de Wolf, glandes gastriques, pancréas, foie des Amphibiens, etc., concluant à leur existence générale.

Sur le structure de la cellule absorbante de l'intestin.
(Note préliminaire) (C. R. Société de Biologie, 4 décembre 1909) (14).

Etude de la disposition des chondriocontes dans la cellule à plateau, de leur identité avec les filaments de M. Heidenhain, de leurs variations suivant les états fonctionnels. (Voir le travail d'ensemble, page 52).

Démonstration de granules imprégnés par le mélange d'acide osmique et iodure de potassium. (Congrès des Anatomistes, Paris) (17).

Ces granules ne sont pas des mitochondries qu'on peut colorer à côté d'eux.

Origine des filaments pointus qu'on rencontre dans le protoplasme des cellules oviformes du testicule des Batraciens. (C. R. Société de Biologie, février 1913.)

On rencontre dans les cellules oviformes, fréquentes dans le testicule des Anoures, des filaments pointus très différents, par leur aspect et par leurs réactions des mitochondries, et qui ont une tout autre signification. Il est assez facile de sérier les stades de l'évolution des cellules oviformes et on peut se rendre compte que ces filaments dérivent de corps colorables comme des nucléoles mais passés dans le cytoplasme (pyrénoïdes) qui se délaminent, puis se décomposent en filaments assez comparables aux *nebenkerne* feuilletés.

La réduction chromatique chez les Batraciens anoures.
(Note préliminaire) (C. R. Société de Biologie, 20 février 1909) (9).

Suivant pas à pas les faits dans ce groupe favorable, je me range à l'opinion de Mèves que les deux divisions de maturation comportent une fissuration longitudinale des chromosomes. Le synapsis est un artifice de préparation. Rien dans les faits ne permet de défendre la théorie de l'individualité des chromosomes

Obsevations on the Shape of the Nucleus and its Détermination.

(En collaboration avec H. Carleton.) 2 planches, 11 fig. (Quaterly Journal of Microscopical Science. Vol. 65, 1921) (58).

Nous avons recherché, dans toutes sortes de cellules animales, des formes nucléaires spéciales ou singulières, et nous avons examiné avec soin quelles causes pouvaient intervenir dans chaque cas particulier.

L'abaissement de la tension superficielle (si couramment invoqué) joue certainement un rôle dans quelques cas où la forme du noyau se modifie sans que la disposition de l'appareil nucléolaire change. On constate alors le plus souvent que le milieu cytoplasmique est modifié au moment où apparaît la forme nucléaire qui correspond d'ailleurs assez exactement au résultat qu'on obtient en abaissant la tension d'une goutte par modification du milieu.

Le plus souvent cependant, les déformations nucléaires sont dûes à la pression et à l'empreinte de parties différenciées du cytoplasme relativement solides : on peut saisir le rôle des tono-fibrilles, des rayons de l'aster, des membranes Z du muscle strié. Ceci indique une liquidité relative du noyau.

La forme de la cellule influe sur celle du noyau : on s'en rend bien compte en fixant un épithélium intestinal dans des conditions de distension diverses. Le noyau s'allonge en même temps que le corps cellulaire ; c'est un fait qui donne des renseignements sur les conditions de la statique cellulaire.

Reste enfin une série importante de noyaux de formes bizarres qui paraissent fixés dans cette forme par des replis de la membrane nucléaire qui auraient une certaine solidité et une certaine stabilité comme on le voit sur des dissociations à frais. Quelques exemples montrent que ces replis ont été probablement déterminés à l'origine par des conditions mécaniques, puisqu'ils se sont fixés et solidifiés. Il est à remarquer que les nucléoles ont une disposition qui est en rapport avec les formes spéciales du noyau et qu'ils sont notamment en connexion avec les replis de la membrane.

Quelques noyaux de forme très définie et très stable paraissent renfermer un appareil de soutien spécial comparable à celui que j'ai étudié dans les spermatides des Batraciens.

Granules et substances réduisant l'iodure d'osmium.

(Journ. de l'Anat. et de la Phys. 1913, 15 fig) (27).

Le réactif que j'emploie n'est pas de l'iodure d'osmium, mais un mélange

d'iodure alcalin et de solution de tétroxyde d'osmium. Ce mélange renferme des sels complexes non exactement déterminés.

Il a la propriété de colorer dans les tissus des granules que les autres réactifs osmiés ne montrent pas. La localisation souvent extrêmement précise de ces granules dans la cellule montre qu'il s'agit de choses très particulières. Les essais *in vitro* avec divers corps organiques ne donnent pas de renseignements bien nets; des substances diverses réduisent le mélange, mais de façon très variable.

Les images cytologiques obtenues sur les éléments les plus divers sont assez exactement superposables à celles qu'on obtient avec certains colorants vitaux. On obtient notamment l'imprégnation des terminaisons nerveuses comme avec le bleu de métylène. L'examen des conditions dans lesquelles se produit l'imprégnation montre qu'il s'agit sans doute de substances réductrices produites dans la période agonique de la vie cellulaire, ce qui n'enlève d'ailleurs pas d'intérêt à leur localisation très précise dans chaque sorte de cellule.

Dans les cellules végétales, la méthode dessine très finement en gris les détails nucléaires et imprègne en noir la paroi de certaines vacuoles.

Grains et substances réduisant le mélange K — $O_s\ O^4$.

(C. R. de la Biol., juillet 1913) (25).

Réponse à Furé-Frémict : F. employant ma méthode n'a obtenu qu'un précipité ce qui montre qu'il ne l'a pas employée dans les conditions indiquées. Je n'ai jamais dit d'ailleurs qu'il s'agissait d'un iodure d'osmium, mais j'ai au contraire expressément indiqué qu'il s'agissait de sels complexes et non déterminés. Les résultats cytologiques donnés par cette méthode sont d'une pureté remarquable, ce qui est intéressant, bien que la détermination de la nature des corps soit impossible.

Publications des travailleurs du Laboratoire.

A. GIROUX.

Sur la structure du tube digestif d'Ascaris holoptera.

(Arch. de Zoologie expériment., 1922) (4).

Chez les Ascarides, les formations cuticulaires du tube digestif remplacent fonctionnellement la paroi musculo-conjonctive absente. Chez l'Ascaris holoptera,

l'union de l'œsophage et de l'intestin est assurée par la continuité de la cuticule interne du premier avec la cuticule externe du second.

Les cellules intestinales présentent comme particularités une vacuole axiale comparable aux vacuoles végétales, et dans la zone homogène sous-jacente au plateau strié un corps lenticulaire. Le chondriome peut être obteou par simple fixation au formol, ce qui, joint à de nombreux faits analogues, prouve la constitution en grande partie protéique de cette formation.

A propos du chondriome de la cellule intestinale d'Ascaris holoptera.
(Compte Rendu Association des Anatomistes, 1921) (5).

Le chondriome est constitué de filaments qui se conservent bien après fixation au simple formol. Le caractère mitochondrial de ces filaments est affirmé par leurs variations physiologiques. Les réactions de ce chondriome montrent que la définition histo-chimique des mitochondries est insuffisante et que les caractères tirés de la morphologie ou des variations physiologiques sont préférables.

BIOLOGIE-CELLULAIRE

A) Biologie cellulaire générale.

Sur les phénomènes cytologiques qui s'observent dans les tissus cultivés en dehors de l'organisme. Tissus épithéliaux et tissus glandulaires.
(Note préliminaire.) (C. R. Société de Biologie, juin 1912) (22).

Dans cette courte note j'indique les résultats essentiels obtenus par l'étude de cultures de tissus très divers (cartilage, glandes, tissu conjonctif) selon la méthode de Carrel. Constatant que le fait de la multiplication des cellules *in vitro* est exact, je montre *qu'il est inexact qu'il se forme comme l'a dit Carrel « de nouveaux tubes rénaux, de nouvelles vésicules thyroïdiennes »*. Les cellules qui se multiplient *in vitro* retournent rapidement à un état indifférent : elles se *dédifférencient*. Cette note renferme la première mention de ce fait important que je développerai dans des travaux ultérieurs.

Survie de spermatozoïdes en dehors de l'organisme.
(C. R. Société de Biologie, janvier 1913) (23).

Les spermatozoïdes de grenouille peuvent être conservés vivants très longtemps dans du plasma. Leur mouvement est faible. Une solution hypotonique déclanche un mouvement rapide qui ne dure que 10 minutes, puis les spermatozoïdes meurent. C'est l'anisotonie qui agit. Des observations analogues ont d'ailleurs été faites sur d'autres animaux. Lorsque les spermatozoïdes sont conservés, même depuis très longtemps dans le plasma, on peut encore déclancher le mouvement rapide par une solution hypotonique. La nature du sel avec lequel on maintient l'isotonie n'a pas d'importance à condition qu'il ne comporte pas des ions toxiques. (par ex. Baryum Thallium).

La survie et les cultures de tissus en dehors de l'organisme.
(Le Mouvement Médical, 1913, 28 colonnes, 15 fig.) (29).

C'est un article de revue des travaux déjà parus avec l'exposition de la plupart des résultats que j'ai obtenus.

Je montre qu'il faut *distinguer entre les phénomènes de survie* anciennement connus *et les phénomènes de culture* caractérisés par la multiplication cellulaire. Il faudra éliminer les cas où l'étalement des cellules à la surface du milieu est dû à leur amœboïsme (rate, organes lymphoïdes).

Ma technique consiste en ceci : préparation du plasma sanguin par la méthode de la glace, ensemencement aseptique de fragments de tissus, mise à l'étuve en milieu humide, lavage quotidien avec le sérum transsudé de plasma coagulé (et non le sérum préparé par la méthode ordinaire qui renferme des toxines d'autolyse leucocytaire).

Je montre que les erreurs d'interprétation de Carrel sont dûes à ce qu'il se contente d'examiner ce qui se passe sur les bords du fragment ensemencé. Il dit par exemple que les cellules ne poussent qu'après 24 heures de latence, qu'il pousse de nouveaux tubes rénaux aux dépens d'un fragment de rein. Or, pour bien comprendre ce qui se passe, il faut d'abord se rendre compte de ce qui a lieu dans le fragment dès le début. C'est pourquoi j'emploie la méthode des coupes en séries de pièces fixées après des temps de culture divers.

Cette méthode montre qu'il n'y a pas en réalité de temps de latence dans les tissus embryonnaires. La multiplication commence d'emblée et elle est d'emblée bien plus intense qu'*in vivo*. La dédifférenciation est rapide. Les cellules qui envahissent le plasma n'ont plus jamais rien de caractéristique. Leur origine peut être épithéliale ou conjonctive elles n'ont plus aucun caractère de l'un ou de l'autre tissu, mais elles prennent des aspects variés selon les conditions locales. *Les boyaux vus par Carrel sont des boyaux de cellules imbriquées qui prennent cette forme pour pénétrer dans le plasma,* ils n'ont aucun caractère de tube rénal. Les vésicules peuvent se former dans des cultures autres que celles de thyroïde sous l'influence d'actions purement locales.

La dédifférenciation des tissus cultivés en dehors de l'organisme.
(*Bibliographie anatomique*, 22 pages, 17 fig., 1913) (28).

J'indique sommairement la méthode employée et les conditions de survie et de culture ; j'examine ensuite quelques résultats.

Je prends d'abord comme exemple le rein, favorable à cause de la diversité de structure de ses segments et je montre que, dans la zone où les cellules survivent et se multiplient, tous ces segments, retournent rapidement à un état épithélial indifférent, puis l'épithélium et le tissu conjonctif se confondent. Les tubes que Carrel a vu pousser hors de la culture ne sont pas, comme il l'a dit, des tubes rénaux néoformés : ce sont des boyaux *de cellules indifférentes*. D'une façon générale, les cellules qui envahissent le plasma sont redevenues indifférentes et leur forme *dépend des conditions actuelles* bien plus que de leur origine.

J'examine ensuite très sommairement ce qui se passe dans des tissus très divers. Les diverses glandes : parotide, sous-maxillaire, thyroïde, se conduisent essentiellement comme le rein. Les cellules d'envahissement ne sont pas différentes de celles des cultures de reins.

Les cellules conjonctives se multiplient, abandonnant les fibres conjonctives. Les cellules musculaires lisses perdent leurs myofibrilles. Les éléments qui envahissent le plasma peuvent être *soit d'origine épithéliale, soit d'origine conjonctive.* Ils ne diffèrent pas.

La dédifférenciation est la conséquence de la multiplication cellulaire, c'est à l'occasion de la mitose qu'elle se produit parce que l'excitation fonctionnelle a disparu.

Dans un tissu *in vivo*, la dédifférenciation ne se produit pas, parce que l'excitation fonctionnelle se maintenant agit après chaque mitose pour développer à nouveau la différenciation.

Il y a d'ailleurs des tissus qui ne se dédifférencient pas, ce sont les tissus adultes où la multiplication cellulaire a cessé. Il y a seulement alors *survie* des cellules avec des phénomènes variés, d'ailleurs souvent intéressants à connaître pour l'explication du fonctionnement normal.

Certains tissus comme le cartilage se multiplient lentement et se dédifférencient de même : les cellules cartilagineuses gardent longtemps leur capsule. Le testicule retourne rapidement à l'état embryonnaire : grandes et petites cellules germinatives, mais se maintient longtemps sous cette forme.

La présence d'un tissu antagoniste maintient la différenciation d'un tissu cultivé en dehors de l'organisme.

(C. R. Société de Biologie 10 janvier 1914) (34).

Lorsqu'on cultive un fragment comprenant de l'épithélium et du tissu conjonctif, on observe, comme je l'avais indiqué déjà précédemment, une cicatrisation

de la section conjonctive par l'épithélium. Cette cicatrisation effectuée, la multiplication cellulaire et la dédifférenciation qui l'accompagnent s'arrêtent. On a réalisé ainsi un *phénomène de régulation élémentaire* qui a suffi pour maintenir la différenciation des deux tissus.

Cependant, si l'épithélium est seul, il se multiplie et se dédifférencie rapidement.

Le même fait s'observe dans les cultures de rétine où la présence d'éléments nerveux arrête la multiplication des cellules névrogliques qui se multiplient et se dédifférencient très vite si elles sont seules.

Il y a donc des tissus formant des couples où ils se règlent l'un l'autre : épithélium et conjonctif.

Dans les tissus formant couple, la quantité de l'un et de l'autre joue un rôle important. Si l'un est en très petite quantité, l'autre se conduit comme s'il était seul.

Ces faits sont à rapprocher des phénomènes de régulation par contact mis en évidence dans les premiers blastomères de segmentation par Driesch et Herlitzka. Ils sont certainement de même ordre.

(Une étude détaillée de ces faits est depuis longtemps en préparation. Interrompue par la guerre, je l'ai reprise récemment, mais ne l'ai pas encore publiée. Oppel a repris en partie cette étude et a vérifié les faits que j'avais annoncés, m'en reconnaissant d'ailleurs la priorité.)

Réapparition de la prolifération active dans des tissus d'animaux adultes cultivés en dehors de l'organisme.

(C. R. Société de Biologie, décembre 1913) (32).

Lorsqu'on place en culture *in vitro* certains tissus adultes où la multiplication cellulaire était depuis longtemps arrêtée : rein, muscle lisse, on voit parfois réapparaître cette multiplication. Elle est active d'emblée et aboutit comme pour les tissus de jeunes animaux ou d'embryons à une dédifférenciation. Ce phénomène est important, car il montre que chez l'animal adulte, la multiplication cellulaire est arrêtée par un processus de régulation résultant de l'ensemble de l'organique, mais que *les cellules n'ont pas perdu en elles-mêmes la faculté de se multiplier*. Il faut rapprocher ce pouvoir latent de multiplication de celui qu'on révèle dans les expériences de régénération et de celui qu'on observe dans les conditions pathologiques (tumeurs.)

Nouvelles observations de réapparition de la prolifération dans des tissus adultes cultivés en dehors de l'organisme.
(C. R. Société de Biologie, 20 décembre 1913) (31).

Nouvelles observations ajoutées à celles précédemment citées. (Rein, rétine thyroïde.)

Les karyokinèses qui réapparaissent dans certains tissus où les cellules sont spécialement grandes : tube contourné du rein, ont un *nombre de chromosomes double ou triple du nombre normal*. Des mitoses réapparaissent aussi dans la glande thyroïde, la rétine (cellules des fibres de Müller). Dans ce dernier cas, elles se produisent seulement après la mort des cellules nerveuses.

Quelques résultats de la méthode des cultures de tissus en dehors de l'organisme.
(La Presse médicale, 31 janvier 1914, 18 pages, 5 fig.) (35).

Article de mise au point à l'usage du public médical.

Je donne d'abord les meilleurs exemples de dédifférenciation que je possède. J'insiste ensuite sur le fait que *les mitoses peuvent réapparaître dans des tissus où la croissance était arrêtée* in vivo. Je montre qu'il ne s'agit pas d'une irritation nouvelle, mais de la cessation de l'inhibition qui résultait de l'équilibre des tissus. La comparaison avec les expériences de régénération, avec l'expérimentation sur les blastomères de l'embryon, montre que cette inhibition est bien réelle. Les cultures de complexes tissulaires la révèlent très nettement.

Un point me paraît surtout intéressant pour les médecins, c'est que ces deux phénomènes qu'on observe dans les cultures : réapparition d'une multiplication disparue et dédifférenciation *sont les deux caractères essentiels des tumeurs malignes*. Les faits de culture montrent que ces caractères sont dûs simplement à la disparition des processus de régulation normaux et qu'il n'est pas besoin d'invoquer pour les expliquer un parasite spécifique. On comprend qu'une excitation portant sur un tissu déterminé arrive dans l'organisme à activer sa croissance, à lui seulement et à rompre ainsi l'équilibre qui l'amenait à croître en harmonie avec les tissus antagonistes.

Quelques nouveaux résultats de la méthode des cultures des tissus en dehors de l'organisme. (Revue scientifique, 20 mars 1914) (36).

C'est encore un article de mise au point où j'expose notamment les résultats des expériences montrant la réapparition de la multiplication dans les tissus où elle

était arrêtée *in vivo*, celles qui montrent la croissance indéfinie des cellules en culture et leur indifférence complète.

Il ressort de tout cela que *la faculté de croissance des cellules de l'embryon est réellement illimitée*, et qu'elle ne se limite que par interférence réciproque des divers tissus. Chez *l'adulte cette faculté persiste, mais elle est latente.* Tous les faits de régénération et de greffes, de cicatrisation, parlent dans le même sens. Il ressort enfin ceci : que si pour une raison quelconque, l'équilibre des tissus se trouve troublé, la croissance reprendra aussitôt soit pour rétablir la partie absente (régénération) et s'arrêter alors lorsque l'équilibre est rétabli, soit de façon continue, si la rupture d'équilibre est définitive (cultures *in vitro*, tumeurs malignes).

Cultures de tissus en milieux étrangers. — Cultures de cancers. — Différences entre les phénomènes observés dans les cultures et ceux observés dans les greffes. (C. R. Académie de Médecine, présenté par M. Pozzi) (37).

C'est un court résumé des résultats obtenus au laboratoire en collaboration avec N. Kritch et F. Coca.

1° Variant les milieux de culture, nous constatons qu'on peut cultiver les tissus sur le plasma d'une autre espèce (sauf toxicité de quelques plasmas). Les cellules sont donc capables d'assimiler les éléments d'un milieu spécifiquement étranger ;

2° Des fragments de cancer de la souris blanche peuvent être cultivés *in vitro*, puis *réinoculés avec succès après plusieurs générations in vitro.* On décèle dans les cultures de cancers des phénomènes de régulation tissulaires, qui, par conséquent n'ont pas totalement disparu dans les tumeurs ;

3° Les leucocytes conservés *in vitro* résorbent leurs granulations. *Des hématozoaires* (hémogrégarines) *ont pu vivre in vitro pendant un mois ;*

4° On observe entre les cultures et les greffes des différences essentielles qui tiennent notamment à ce que les tissus greffés ne se dédifférencient pas. *Les tissus cultivés, puis regreffés à l'animal même qui avait fourni le tissu se redifférencient :* les cellules d'origine conjonctive élaborent à nouveau des fibres collagènes. La culture dans un sac de collodion placé dans le péritoine et à travers lequel passent toutes les substances dyalysables ne permet pas la dédifférenciation. Il semble donc que la régulation s'effectue par des substances dissoutes.

Cultures de cancer « in vitro ».

(En collaboration avec F. Coca, C. R. Société de Biologie, 20 juin 1914) (38).

Des tumeurs diverses (cancers de souris, de chien, cancer humain) peuvent

vivre en culture *in vitro*. Dans ces cultures, lorsqu'on emporte du tissu conjonctif, en même temps que le cancer on observe des phénomènes de cicatrisation qui montrent que les cellules cancéreuses n'échappent pas complètement aux processus de régulation normale.

La culture peut être réinoculée à une souris après plusieurs jours de vie (et de nombreuses générations cellulaires) *in vitro*. *La réussite de la greffe est subordonnée à la vie des cellules*. (S'il y avait un parasite, même invisible, il en serait sans doute autrement). La greffe de cancer cultivé végète généralement plus activement que la tumeur primitive.

Sur les cultures en plasma étranger.

(En collaboration avec F. Coca. C. R. Société de Biologie, 27 juin 1914) (39).

Frappés du fait que parfois la culture en milieu (plasma) étranger était facile, que parfois elle n'était pas possible, nous avons entrepris une série d'expériences comparatives avec les espèces les plus variées.

Non seulement la spécificité du milieu n'a pas besoin d'être étroite, mais il n'y a aucune spécificité. On peut aller des Mammifères aux Oiseaux et aux Reptiles. Seulement, on tombe parfois par hasard sur un *plasma toxique*, et généralement il l'est pour toutes les autres espèces. On connait un phénomène analogue : des sérums sont naturellement hémolytiques pour les globules d'autres espèces. Ce n'est d'ailleurs pas ce phénomène qui joue ici, car on peut cultiver un tissu sur un plasma hémolytique pour l'animal qui a fourni le tissu. En somme, les plasmas étrangers peuvent accidentellement renfermer des substances nocives, mais ils ne manquent d'aucune des substances nécessaires à la culture.

Le sort des éléments du sang séparés de l'organisme.

Note préliminaire. (En collaboration avec N. Kritch C. R. S. Biol., 4 juillet 1914) (40).

Nous avions entrepris un travail sur la destinée des éléments du sang isolés du milieu solide, comparant les éléments des divers groupes de Vertébrés. Les érythrocytes des Sauropsidés ne se multiplient pas *in vitro*, ils survivent, se gonflent un peu, et finissent par dégénérer lentement. Contrairement aux érythrocytes des Amphibiens qui ont cependant la même forme, ce sont chez les Reptiles des cellules dont la différenciation est devenue irréversible.

Les leucocytes hyalins, cellules sans différenciation définie, se modifient peu. Ils peuvent se transformer en éléments fusiformes. Les leucocytes granuleux résorbent lentement leurs granulations et deviennent vacuolaires.

Les trombocytes du sang d'oiseau survivent, s'arrondissent et se déplacent par amœboïsme.

Des hémogrégarines ont pu vivre 5 semaines *in vitro*.

Les cultures d'organes hématopoiétiques sont surtout des cultures de leucocytes. Les phénomènes de migration y sont intenses.

(Le travail d'ensemble n'a pu paraître. Mme N. Kritch repartie à Moscou en 1914 avec une grande partie des documents, n'a plus donné de nouvelles depuis 1916.)

Le sort des tissus cultivés en dehors de l'organisme.
(Revue générale des Sciences, 15 novembre 1913) (33).

Article de mise au point des résultats les plus récents. J'insiste sur l'importance générale du fait que la prolifération réapparaît dans les tissus adultes capables de vivre isolés alors qu'elle y avait très souvent disparu définitivement « *in vivo* ». C'est un fait général important qui, s'ajoutant aux faits nombreux observés dans la régénération et les greffes, montre que l'unité de l'individu résulte *d'une régulation limitative*.

Pris isolément, les éléments de l'organisme ont un pouvoir de prolification illimité. Je montre le parti important qu'on peut tirer de ces données de biologie cellulaire pour expliquer les néoplasies malignes sans qu'il soit besoin de faire appel à des résidus embryonnaires.

Notes de biologie cellulaire. — Quelques résultats de la méthode de culture des tissus. (Archives de Zoologie expérimentale, T. 53, 1914) (41).

I. — **Généralités** (1 fig.).

J'indique dans cette note les conditions générales de technique des cultures en plasma, puis les conditions dans lesquelles les tissus survivent : asphyxie de la zone profonde, survie des cellules sur les bords et à la surface, là ou l'oxygène diffuse (zone fertile), enfin, envahissement du plasma par les cellules devenues indifférentes.

Pour étudier les phases de la dédifférenciation des cellules, il faut s'adresser à la zone fertile des cultures et en faire une étude sériée dans le temps.

II. — **Le muscle lisse** (9 fig.).

Les cellules musculaires lisses cultivées en plasma se comportent de façons

assez différentes selon l'abondance des myofibrilles qu'elles renferment. Si ces myofibrilles sont peu abondantes : (muscles embryonnaires, muscle vasculaire), le cytoplasme se gonfle, une karyokinèse apparait et les fibrilles semblent se dissoudre peu à peu. Bientôt on n'en trouve plus de résidu, et les cellules d'origine musculaire ne diffèrent plus de celles qui sont d'origine conjonctive.

Si, au contraire, on a affaire à un muscle très riche en myofibrilles : muscle vésical adulte, muscle du gésier des oiseaux, on voit d'abord s'isoler autour du noyau une petite zone de cytoplasme ordinaire ; le noyau d'abord très allongé se replie en S et s'arrondit, puis apparait une mitose. A la suite de cette mitose, les cellules se cloisonnent, elles continuent à se mitoser et constituent des groupes où l'origine musculaire se reconnait encore un certain temps à des résidus de myofibrilles qui disparaissent peu à peu. Les extrémités des fibres renfermant la grande masse des myofibrilles *sont abandonnées* par les cellules redevenues indifférentes qui migrent loin d'elles ou les phagocytent peu à peu selon les conditions topographiques.

Notes de biologie cellulaire. — Quelques résultats de la méthode de cultures de tissus.

III. — Le rein.

(Arch. de Zool. exp., 12 juillet 1914, 80 pages, 3 planches couleurs, 47 figures dans le texte) (42).

Le rein est l'organe le plus favorable pour l'étude de la dédifférenciation des cellules *in vitro*. Il méritait à cet égard une étude détaillée. L'expérience montre qu'il faut distinguer entre les cultures de rein fœtal, de rein de jeune animal et de rein adulte.

Rein fœtal. — J'ai pris des fœtus où le rein était déjà bien différencié, et où chacun des divers segments avait ses caractères propres. Dès la mise en culture la multiplication cellulaire reprend avec une vitesse considérable dans la zone fertile. En quelques heures, on voit les segments se modifier et il est très facile de suivre d'heure en heure leur évolution, grâce au fait que dans la zone centrale asphyxique les cellules ne se modifient pas et les segments restent longtemps reconnaissables.

Dans la zone fertile, les dispositions caractéristiques : bordure en brosse, batonnets de Heidenhain, aplatissement des cellules du glomérule disparaissent rapi-

dement. Toutes les cellules se transforment en éléments épithéliaux bourrés de mitochondries filamenteuses et qui ont une structure analogue, quelle que soit leur origine.

Cet épithélium cicatrise d'ailleurs toutes les sections conjonctives qui se trouvent à l'air libre et va fréquemment recouvrir la surface du fragment.

Sur les bords, les éléments épithéliaux et conjonctifs en viennent ensuite à se confondre. La zone d'envahissement peut être d'origine épithéliale : il arrive que l'épithélium de cicatrisation s'étale sur le plasma en dehors du fragment.

Elle peut être formée d'éléments indifférents partis du bord du fragment ensemencé.

Dans les deux cas d'ailleurs, les cellules ont les mêmes aspects ; ces aspects dépendent des conditions dans lesquelles elles se trouvent et non de leur origine. Ainsi, à la surface du plasma, les cellules se rangent en une sorte d'épithélium si l'humidité est suffisante, sinon elles forment des travées anastomosées de cellules aplaties.

Elles envahissent le plasma en profondeur, formant des boyaux rectilignes où elles sont imbriquées comme les écailles d'un bulbe d'oignon.

L'étude cytologique montre que ces boyaux n'ont, contrairement à ce qu'avait dit Carrel, rien de commun avec les tubes rénaux d'où ils sont issus. Ce sont de petits organismes déterminés par les conditions locales du milieu.

Les mêmes phénomènes s'observent dans les cultures de corps de Wolf d'embryon de poulet.

Il faut en conclure que la dédifférenciation est progressive et se fait par étapes : 1° retour à un état épithélial commun ; 2° retour à l'état complètement indifférent. Ces étapes reproduisent assez exactement en sens inverse celles du développement de l'organe. Il en est qui présentent quelque stabilité et sont plus difficiles à franchir.

Rein de jeunes animaux. — Le rein de jeunes animaux (lapins ou poulets) encore en voie de croissance se conduit en culture sensiblement comme le rein fœtal, à cela près que, pendant la dédifférenciation de l'épithélium, beaucoup de cellules dégénèrent. Celles qui ne dégénèrent pas rejettent d'ailleurs en dehors d'elles une partie des organes différenciés dont elles étaient chargées (batonnets de Heidenhain). Cela est dû à une différenciation déjà plus marquée des éléments comme il résulte de la comparaison entre le rein de lapin et le corps de Wolf de poulet (celui-ci bien moins différencié).

Rein adulte. — Le rein adulte n'est plus *in vivo* le siège de multiplications cellulaires. Mis en culture, il est d'abord le siège de phénomènes remarquables ; les cellules se gonflent, les bâtonnets de Heidenhain, la brosse, tout ce qui était différencié en elles s'agglomère en une masse indéchiffrable. Des mitochondries filamenteuses réapparaissent autour du noyau (différentes des bâtonnets de Heidenhain dont la valeur cytologique est ainsi tranchée).

Beaucoup de ces cellules meurent totalement au cours de ces efforts pour se débarrasser de leurs organes différenciés, mais un certain nombre survivent. Les résidus dégénérescents étant expulsés, il apparaît près du noyau un centrosome et les éléments devenus indifférents recommencent à se multiplier.

Les mitoses sont normales dans les segments excréteurs, mais dans le tube contourné on voit apparaître des mitoses comportant deux ou plusieurs fuseaux parallèles et un nombre de chromosomes évidemment double ou triple du nombre normal. C'est là un fait important qui prouve que les grandes cellules du tube contourné sont des éléments plurivalents, ce dont on ne peut s'assurer que par une telle expérimentation.

La réapparition de la prolifération dans un tissu où elle était arrêtée est aussi un fait sur l'importance duquel j'ai insisté ailleurs. L'épithélium indifférent provenant de ces mitoses vit un certain temps sous la forme de cellules cubiques à mitochondries filamenteuses, puis la confusion avec les éléments conjonctifs peut avoir lieu.

La culture de rein sur le plasma d'une autre espèce, même très éloignée, donne les mêmes résultats.

Notes de Biologie cytologique. — Quelques résultats de la méthode de culture des tissus.

IV. — La rétine.

(Arch. de Zool. Expér., novembre 1914, 18 pages, 23 fig.) (43).

La rétine présente un intérêt spécial à cause de sa structure complexe d'une part, d'autre part de sa minceur qui permet les cultures dans de bonnes conditions. Je me suis servi de rétine de lapin, de poulet et de tortue.

Les éléments nerveux ou sensoriels ne cultivent pas, ils survivent seulement plus ou moins longtemps : les cônes survivent plus longtemps que les bâtonnets,

les cellules de la couche du ganglion rétinien survivent plus longtemps que les cellules bipolaires.

Les cellules névrogliques et les cellules de Muller au contraire se multiplient et cultivent. Ce qui est remarquable c'est que les images de clivage et de multiplication cellulaire qu'on y rencontre *n'apparaissent que lorsque les cellules nerveuses voisines sont complètement mortes*. Or, la date de la mort des cellules nerveuses de différentes sortes étant très variable, on a tous les éléments pour bien saisir la coïncidence de la mort de l'élément nerveux avec la multiplication de l'élément antagoniste.

Les cellules provenant de la multiplication des fibres de Muller sont capables de phagocytose, elles attaquent et phagocytent activement les divers résidus cellulaires voisins. Leur origine leucocytaire ne peut être ici invoquée puisqu'on n'a pas introduit de leucocytes.

Notes de Biologie cytologique. — Quelques résultats de la méthode de culture de tissus.

V. — La glande thyroïde.

(Arch. de Zool. Expériment, 1915, (17 pages, 1 planche, 11 fig. dans le texte) (44).

J'étudie en détail les cultures de glande thyroïde adulte, auxquelles j'avais fait déjà allusion dans quelques articles généraux.

Dès le 1er jour, on observe la résorption de la substance colloïde que l'on retrouve d'ailleurs en dehors des vésicules comme si elle avait passé presque automatiquement à travers la paroi de la vésicule. Ce phénomène éclaire le mode de secrétion de la glande resté mystérieux jusqu'ici.

Le 2e jour, des mitoses apparaissent, les cellules se multiplient et elles commencent à se désorienter. Vers le 3e jour, elles constituent dans la région fertile de la culture des nodules cellulaires compacts à multiplication active. La multiplication du tissu conjonctif se produit dans des conditions très particulières. Dans les endroits peu oxygénés où l'épithélium meurt bientôt, le tissu conjonctif se multiplie vite tandis que sa multiplication ne se produit pas encore dans les zones où l'épithélium survit en grandes masses.

Les cellules d'envahissement sont ici presque toujours d'origine épithéliale. Elles forment des boyaux, des vésicules ou une couche régulière à la surface du plasma. Tous ces éléments n'ont plus aucun caractère spécial, les tentatives d'or-

ganisation qu'on observe dans les cellules d'envahissement ne diffèrent pas de ce qu'on observe dans des cultures de rein par exemple. Elles n'ont rien de commun avec les vésicules thyroïdiennes d'origine ; ce sont des formes dûes aux conditions locales de la vie cellulaire.

Les greffes de thyroïde ayant été bien étudiées par Christiani, on peut ici comparer exactement ce qui se passe dans les greffes et ce qui se passe dans les cultures. Dans la greffe, l'influence de l'organisme et notamment de la quantité de thyroïde existant dans cet organisme joue le rôle d'un régulateur qui arrête bientôt la multiplication et reproduit la différenciation. Dans les cultures, le régulateur n'existant pas, la multiplication est indéfinie.

Notes de Biologie cellulaire. — Quelques résultats de la méthode des cultures de tissus in vitro.

VI. — Le testicule.

(Arc. de Zool. Exp. 1920, 40 pages, 48 figures) (51).

J'ai condensé dans ce petit travail les résultats essentiels de nombreuses cultures *in vitro* de testicule, tant embryonnaire qu'adulte.

Des animaux très divers ont été utilisés, les cultures sont faites tantôt dans le plasma de l'animal lui-même, tantôt en plasma étranger ou d'autre espèce.

Le testicule, au stade de petites cellules germinatives se modifie peu et pousse sous cette forme même. Les tubes deviennent irréguliers, les éléments se multiplient surtout par amitose, et enfin arrive la confusion des éléments d'origine diverse.

Lorsqu'on met en culture un testicule de jeune animal, (stade des grandes et petites cellules germinatives) la production de grandes cellules germinatives est accélérée en culture. (Le milieu est un plasma d'adulte.)

Les cultures de testicule adulte peuvent montrer une persistance plus ou moins longue de la spermatogénèse complète ou non, mais les éléments de la spermatogénèse finissent par dégénérer et le testicule revient à l'état embryonnaire.

Dans les tubes séminifères ouverts largement, la dégénérescence des éléments de la spermatogénèse est instantanée. Dans les tubes intacts et favorablement situés, la spermatogénèse peut continuer plusieurs jours ou reparaître en partie après avoir disparue. L'architecture normale de l'organe est donc une des conditions de la spermatogénèse.

La spermatogénèse cesse toujours brusquement dans les cultures faites en plasma d'une autre espèce. *La spécifité du milieu, qui n'est nullement nécessaire pour la culture des spermatogonies, est donc indispensable pour l'évolution des éléments de la période de maturation.* Ceci est, je crois, extrêmement important et doit, je pense, *être rapproché du fait bien connu de la stérilité de nombreux hybrides.* En effet, chez les hybrides les gamètocytes se trouvent en milieu partiellement étranger à partir du moment où joue le phénomène mendélien.

La dégénérescence des éléments de la spermatogénèse dans diverses conditions est ici intéressante. Les spermatides sont les premières frappées, puis, enfin, les spermatocytes. On y observe très vite des phénomènes d'agglutination. Les cellules s'accolent par le centrosome formant des cellules géantes multinucléées. Il n'y a aucun doute que les cellules géantes qu'on rencontre dans beaucoup de testicules n'aient la même origine et la même signification.

Une fois agglutinées ces cellules dégénèrent peu à peu pendant qu'au contraire la couche pariétale renfermant les spermatogonies et les cellules de Sertoli se gonfle, se limite nettement des couches centrales.

Pendant ce temps, les cellules de Sertoli et les spermatogonies retournent à un état commun analogue à celui d'un épithélium germinatif embryonnaire. Cette régression est naturellement d'autant plus facile et rapide que la différenciation était plus accentuée.

Dès ce moment, les cellules se multiplient par mitose et clivage. Puis elles commencent à phagocyter les éléments dégénérescents. Cette phagocytose est d'autant plus lente que les dégénérats sont plus abondants : ainsi, dans les tubes ouverts qui s'étaient partiellement vidés, les phénomènes sont bien plus rapides que dans les tubes intacts où la résorption des dégénérats est lente.

Pendant cette phagocytose, on observe une production abondante d'enclaves lécithiques, et, lorsqu'on compare ce fait avec ceux observés dans d'autres cultures, on se rend compte qu'il y a corrélation entre une résorption active de noyaux dégénérés et l'apparition de cette graisse phosphorée. C'est une réserve phosphorée que se constituent ainsi les cellules. Ceci éclaire de nombreux faits de spermatogénèse où le phénomène est précisément inverse et où l'on voit disparaître des enclaves lécithiques du tissu interstitiel, à mesure que se multiplient les noyaux de la spermatogénèse.

Dans les tubes complets, revenus à l'état d'unicité cellulaire, peuvent se produire soit des efforts abortifs de spermatogénèse si ce milieu est étroitement spécifique : plasma de l'animal même qui a fourni le tissu, soit une transformation

des petites cellules en grandes cellules germinatives semblables à celles du testicule impubère.

Dans les tubes ouverts, l'état d'unité cellulaire est stable, les éléments se rangent en une couche épithéliforme qui donne lieu à des phénomènes de cicatrisation comme les autres épithéliums et fréquemment à la zone d'envahissement superficielle.

Dans la zone d'envahissement, les cellules d'origines diverses sont confondues. Fréquemment, à la surface, les cellules d'envahissement tirent leur origine de celles de l'épithélium des tubes ouverts, jamais cependant, on n'observe de tendance à une évolution proprement génitale.

La zone d'envahissement en profondeur est toujours importante dans les cultures de testicule. Les cellules groupées en boyaux radiés s'y multiplient avec une extrême activité.

En somme, l'étude des cultures éclaire non seulement quelques faits de spermatogénèse importants, mais *le fait de l'impossibilité de la spermatogénèse en un milieu hétéro-spécifique* où les cellules sexuelles peuvent d'ailleurs vivre me parait d'une grande importance. Il indique que *pendant la maturation des gamètes, le germen emprunte au soma des éléments spécifiques* et non des aliments de nature banale.

Je rapproche cette observation du fait bien connu de l'asparmatogénèse des hybrides. Chez eux, en vertu de la loi de Mendel, les gamètes une fois revenus au type atavique se trouvent dans un milieu partiellement étranger, ce qui peut expliquer l'arrêt d'évolution. On voit que l'idée de l'influence du soma sur le germen, c'est-à-dire de l'hérédité des caractères acquis reçoit confirmation indirecte de ces faits.

La dédifféranciation daa tiasaus cultivés in vitro.
(Congrès de Physiologie, 1920.
Démonstration de quelques faits de dédifférenciation caractéristiques) (50).

Perte de la saorétion spécifique dans les cellules oultivéas in vitro.
(C. R. Soc. biol., 1921) (52).

Des fragments de tissus prostatique de cobaye placés en culture sur plasma du même animal perdent en deux ou trois jours leur pouvoir diastasique spécifique sur le contenu des vésicules séminales.

Dans ces conditions, les cellules de l'épithélium prostatique cultivé *n'élabo-*

rent donc pas plus de ferment qu'elles ne conservent les caractères cytologiques de cellules secrétoires.

C'est une vérification physiologique des faits de dédifférenciation.

Une discussion avec Carrel et G. Levi se place ici, ces auteurs prétendant que la dédifférenciation n'est pas générale, car, lorsque le cœur continue à battre, il ne se dédifférencie pas. Cette exception confirme au contraire la règle générale que j'ai établie, et l'explication que j'en ai donnée, puisqu'ici la fonction est conservée. Ce qui est frappant, c'est que si l'on arrête le battement du cœur, il se dédifférencie comme les autres tissus.

Publications des travailleurs du Laboratoire

F. COCA.

Fenomenos que se observan en los tijudos cultivados fuers del organismo.
(Espsna médica, 1914) (*1*).

C'est un résumé espagnol des principaux faits observés par Coca et par moi dans les cultures de tissus. La plupart de ces faits ont été publiés ailleurs. Cependant Coca étudie ici les cultures d'organes nerveux et d'épithéliums nerveux : plexus choroïdes et rétine ciliaire qui n'ont pas été publiés autre part.

Cito-Culturas. — Su Tecnioa.
Espsna médics, 1913 (2).

F. Coca a publié en détail la technique dont nous nous servons au laboratoire pour la préparation du plasma et la description des appareils de culture que nous avons reconnus être des plus commodes.

La publication de Coca est illustrée de photographies faites au laboratoire.

H. BULLIARD.

Les cultures de surrénale in vitro. (A l'impression) (15).

H. Bulliard étudie les cultures *in vitro* de corticale de lapin (adulte, jeune embryon).

Les cultures de surrénale présentent un certain nombre de particularités intércssantes.

Dans la surrénale adulte l'abondance des graisses oxydables gène la culture au contact immédiat de l'air. Il y a survie des cellules surrénales, mais non culture. Lc tissu conjonctif seul cultive.

Pendant leur survie, les cellules surrénaliennes élaborent des graisses neutres qui n'existaient auparavant qu'en très faible quantité.

La surrénale de l'animal jeune ou de l'embryon, moins riche en substauces grasses, est susceptible de cultiver. Les cellules résorbent une partie importante de leurs enclaves, prennent un aspect fusiforme et se groupent en nodules. Chez les jeunes, il y a une importante multiplication amitotique au début, suivie ultérieurement de nitoses. Comme chez l'adulte, les cellules qui survivent élaborent des graisses neutres, tandis que celles qui se multiplient activement sont dépourvues d'enclavcs.

ANATOMIE ET HISTOLOGIE COMPARÉES

Sur la dégénérescence des spermatogonies chez la grenouille verte.
(Comptes Rendus Association des Anatomistes, Marseille, 1908, 5 pages, 4 fig.) (5).

Chez la grenouille verte, aux périodes de l'année les plus éloignées de la spermatogénèse, les spermatogonies subissent une dégénérescence en passant par des états qui rappellent très nettement l'*évolution des œufs*. (Dégénérescence oviforme). Ce fait, vérifié par la suite chez d'autres espèces, s'est montré d'une grande généralité et son importance est capitale pour l'intelligence des phénomènes d'évolution des cellules sexuelles.

Note sur les cellules interstitielles du testicule chez les Batraciens anoures.
(C. R. Société de Biologie, 23 mai 1908) (6).

Les cellules interstitielles de Rana esculenta sont le siège de variations saisonnières. Elles n'augmentent pas au moment de l'accouplement, mais diminuent nettement au moment de la poussée de spermatogénèse. La relation avec la spermatogénèse est donc l'inverse de celle indiquée par Plato.

Les cellules interstitielles de l'organe de Bidder du crapaud.
(En collaboration avec P. Aimé). (C. R. Association des Anatomistes, Nancy, 1909, 2 fig.) (10).

Il se forme dans l'organe de Bidder des cellules chargées de graisses, surtout aux périodes où les grandes cellules oviformes de cet organe dégénèrent. Nous comparons ce tissu à une glande à secrétion interne, idée que j'ai abandonnée depuis.

Sur la spermatogénèse des Batraciens anoures.
(C. R. Association des Anatomistes, Nancy, 1909) (11).

J'indique dans cette note les *deux types de spermatogénèse* qu'on peut rencontrer chez les Anoures et qui caractérisent deux séries qu'on retrouve chez d'autres Vertébrés : 1° un type à poussée spermatogénétique unique avec repos complet dans l'intervalle ; 2° un type comportant entre la ou les poussées principales de spermatogénèse des efforts préspermatogénétiques abortifs.

Les tubes séminifères ne constituent pas une unité anatomique permanente mais sont remaniés à chaque poussée de spermatogénèse.

De l'existence d'un tissu endocrine temporaire dans le testicule des Urodèles.
(Corps jaune testiculaire). (C. R. Société de Biologie, 22 février 1913) (24).

J'étudie cytologiquement le développement du tissu adipeux temporaire du testicule des Urodèles, qui nait après l'expulsion des spermatozoïdes aux dépens des cystes vidés.

Ce sont non seulement les cellules de Sertoli qui se chargent de graisse, mais aussi les éléments conjonctifs interstitiels. Il y a un processus adipogène indépendant de l'origine histologique des cellules. Je compare ce tissu à une glande endocrine et au corps jaune de l'ovaire, idée, qui, je l'ai depuis constaté, n'a de valeur qu'au point de vue morphologique.

La spermatogénèse chez les Batraciens et les éléments accessoires du testicule.
(Archives de Zoologie expérimentale. T. 52, Fasc. 2, 300 pages, 13 planches, (369 fig.) en couleurs, 104 fig. dans le texte, 7 graphiques) (26).

Ce travail représente une étude complète de la glande génitale des Batraciens, tant au point de vue de l'*évolution* que de la *cytologie générale* ou de la *comparaison entre les espèces.* Les questions les plus diverses y étant successivement examinéea, je serai obligé, pour l'analyser, de sérier ces questions.

I. — Origine des cellules sexuelles. — Les gonocytes des Batraciens présentent cette particularité qu'ils ont une forme très particulière qui permet de les reconnaître de bonne heure. Leur origine est très précoce comme Dustin s'est attaché à le démontrer, l'existence de lignées accessoires définies de gonocytes ne

me paraît pas démontrée. S'il y a formation de gonocytes nouveaux au cours du développement, c'est sans périodicité fixe.

Les éléments accessoires du testicule paraissent d'origine mésenchymateuse. Le cloisonnement en tubes ou en ampoules n'est jamais net chez les Urodèles. Chez les Anoures, il n'apparaît qu'assez tard.

II. — Différenciation des sexes. — A tous les stades de l'évolution de l'embryon, les gonocytes peuvent se transformer en cellules oviformes. Cela géne pour l'appréciation de la première flexion du sexe. Pratiquement, on reconnaît le sexe femelle lorsqu'un très grand nombre de gonocytes subissent ensemble chez une larve les phénomènes nucléaires caractéristiques de la période d'accroissement.

Chez le jeune mâle, le testicule est imparfaitement cloisonné et ne renferme d'abord que des gonocytes ; puis, commencent des efforts de préspermatogénèse plus ou moins incomplets à mesure que les ampoules séminirères s'organisent, au moins chez les Anoures. On ne peut donc déterminer un moment précis de la flexion sexuelle.

Evolution saisonnière du testicule. — La morphologie du testicule variant suivant les saisons, il importait tout d'abord de faire une étude extrêmement serrée de ces variations. Pour les comprendre, il faut connaître les dispositions anatomiques essentielles :

Au point de vue de l'anatomie microscopique, il y a deux types.

1° Chez *les Urodèles* : pas de tubes séminifères proprement dits, les gonocytes se multiplient dans des cystes sphériques et s'y transforment en spermatocytes et spermatozoïdes, de sorte que d'un bout à l'autre de l'organe, on peut trouver toute la série des stades évolutifs.

2° *Chez les Anoures*, les tubes ou ampoules séminifères sont généralement bien constitués, ont une paroi propre et sont séparés par un tissu interstitiel d'importance très variable.

Le Bombinator est, dans une certaine mesure, intermédiaire entre les deux types. Les tubes séminifères n'ont pas chez lui une parfaite stabilité anatomique et, au moment de la spermatogénèse, toute l'architecture de la glande est remaniée. Alytes présente le même phénomène, mais moins marqué, ainsi que Rana esculenta.

Au point de vue de l'évolution il y a aussi deux types :

Dans le premier, il y a sensiblement synchronisme de l'évolution des cellules sexuelles ou tout au moins plusieurs poussées évolutives très rapprochées. Dans l'intervalle, la glande est au repos complet, renfermant seulement des cellules mères et des spermatozoïdes, formés précédemment. C'est en somme le type évolutif de la plupart des Vertébrés inférieurs et des Invertébrés. Il est général chez les Urodèles, on le trouve aussi chez quelques Anoures.

Dans le deuxième, les poussées successives s'étalent sur un plus grand espace de temps et le repos absolu n'est jamais atteint ; il y a une préspermatogénèse plus ou moins abortive dans l'intervalle des poussées de vraie spermatogénèse. C'est un type qui tend vers la spermatogénèse constante telle qu'on la trouve chez les Mammifères, sans cependant l'atteindre.

L'époque de la spermatogénèse ou de son maximum, varie peu d'une espèce à l'autre, tandis que l'époque de l'accouplement varie beaucoup.

Le tissu interstitiel du testicule des Anoures (et la graisse temporaire du testicule des Urodèles qui lui est homologue) varie considérablement suivant les espèces. Il est surtout abondant et permanent chez les espèces à préspermatogénèse permanente. Chez les espèces à évolution nettement temporaire (Rana fusca), ce tissu ne se développe qu'après l'expulsion des spermatozoïdes et dure peu.

Dans tous les cas, le tissu interstitiel subit une *régression importante au moment de la poussée maxima de spermatogénèse.*

III. — Cytologie.

Les cellules mères indifférentes. — Chez les Batraciens, ces éléments de très belle taille, très caractéristiques, sont un objet de choix pour l'étude cytologique. Je m'en suis servi pour essayer de résoudre quelques questions.

La forme du noyau varie d'une espèce à l'autre au point qu'elle permet le diagnostic de l'espèce. Généralement multilobé (Bufo, Triton), ce noyau peut atteindre la forme sphérique (Rana esculenta) ou bien être formé de lobes si nombreux que les images sont à peine déchiffrables. (Hyla, Bufo).

Dans une espèce donnée, il y a des variations de la forme du noyau suivant les conditions et les saisons. Chaque fois que les échanges sont actifs (abaissement probable de la tension superficielle), l'aspect multilobé s'exagère ; mais ces variations se font autour d'un type moyen qui caractérise l'espèce, soit parce que la tension superficielle du noyau par rapport au cytoplasme a une valeur moyenne caractéristique de chaque espèce, soit pour des causes plus complexes comme en

témoignent par exemple les variations spécifiques d'aspect et de répartition des nucléoles.

Cette forme nucléaire caractéristique permet de suivre chez les Batraciens, avec certitude, l'évolution des cellules sexuelles primordiales, ce qu'on ne peut faire dans les autres groupes. C'est un groupe type à cet égard.

Le centrosome est particulièrement intéressant à étudier dans son aspect et sa situation à cause des grandes variations du noyau. Selon le schéma établi par M. Heidenhain, il tend toujours à occuper le centre du cytoplasme, abstraction faite du noyau. Il occupe effectivement ce centre si la forme du noyau le lui permet. Si le noyau est sphérique, le centrosome le repousse un peu latéralement dans une situation qui mesure la force respective qui les pousse l'un et l'autre vers le centre du cytoplasme. Les cellules anormales plurinucléées ou à centrosomes géants illustrent ce schéma d'une façon particulièrement nette et en donnent toutes les variantes.

Fréquemment, le centrosome se déplace et quittant sa situation d'équilibre normal devient plus ou moins périphérique, à mesure que le noyau tend à reprendre une situation de plus en plus exactement centrale. Ces déplacements du centrosome paraissent représenter le stade initial d'une évolution oviforme des gonocytes, évolution que nous étudierons plus loin.

J'étudie avec soin les aspects anormaux du centrosome, difficiles d'ailleurs à interpréter dans le détail.

Mitochondries. — Le cytoplasme renferme des mitochondries granuleuses décrites par Benda et bien caractérisées par le fait que le centrosome exerce sur elles, même en dehors de toute division, tantôt une action attractive (alors elles se groupent en un corps mitochondial compact), tantôt une action répulsive, d'où des formes en halos concentriques, en croissants, etc Lorsque le centrosome exerce une telle action répulsive, il est entouré d'irradiations visibles. Je pense que le fait de *la variation du sens de l'action du centrosome* est extrêmement important, il peut servir à interpréter tous les phénomènes de la mitose.

À côté des mitochondries granuleuses, il persiste toujours (comme l'a vu G. Lévi), des chondriocontes dont le rôle paraît être de régénérer les grains qui ont certainement une évolution définie et limitée, comme cela a lieu dans la cellule intestinale et comme il résulte de l'évolution ultérieure. Il existe aussi des corps colorables comme les nucléoles qui paraissent provenir de nucléoles expulsés aux périodes d'abaissement de tension nucléaire.

Evolution oviforme. — Chez tous les Batraciens, mais surtout chez certaines espèces, *les spermatogonies peuvent subir une évolution oviforme et aboutir à la production d'ovocytes* en tout semblables à ceux de la femelle. Cette évolution se produit surtout aux moments où la spermatogénèse est nulle ou moins active. Le plus souvent, elle aboutit de bonne heure à la dégénérescence, mais dans quelques cas, elle aboutit à la production de cellules ayant tous les caractères des ovocytes et qui ne dégénèrent que lentement.

Ce fait extrêmement important prouve que *les cellules mères sont sexuellement indifférentes* et que le déterminisme cyto-sexuel est extrinsèque et non interne. Cette idée est encore appuyée par l'observation qu'on ne trouve à peu près jamais de cellules oviformes pendant la grande poussée de spermatogénèse. Ce qui signifie que l'évolution oviforme est maxima quand l'influence spermatogène est minima.

Les cellules oviformes paraissent homologues des grandes cellules germinatives des Vertébrés supérieurs.

L'évolution oviforme est marquée par une série de faits cytologiques intéressants : excentricité du centrosome, formation de chromosomes plumeux, régression des mitochondries granuleuses, formation de filaments pointus agglomérés (probablement *pro parte*, ce que Bouin et Garnier ont décrit comme ergastoplasme). Souvent, au début de leur évolution, elles dégénèrent à la suite de mitoses multipolaires.

Les cas dits d'*hermaphrodisme accidentel* ne représentent sans doute qu'une évolution oviforme temporairement excessive. L'organe de Bidder du crapaud est un cas d'évolution oviforme permanente localisée à une partie de l'ébauche génitale dédoublée.

Division des cellules somatiques. — Ces éléments très favorables ont déjà servi à de nombreuses études sur la karyokinèse, c'est le type sur lequel Flemming et Meves ont basé la description classique de la division indirecte. Je reprends cette étude à la lumière des quelques faits nouveaux connus et des critiques fondées adressées dans ce travail et les précédents aux structures nucléaires classiquement décrites J'utilise aussi les recoupements qui résultent de l'examen d'espèces différentes où les dispositions cytologiques sont différentes.

Il faut bien admettre que les chromosomes sont néoformés à chaque mitose. Se forment-ils comme l'explique Della Valle par une sorte de cristallisation et leurs propriétés se ramènent-elles à celles de cristaux fluents ? Il est certain que

l'explication purement physique de Della Valle est plus approchée que les explications morphologiques courantes. Cependant, elle n'est pas strictement conforme aux faits cytologiques. Il est certain que tout ce qui est dans le noyau se concentre pour former les chromosomes. Il est certain que leur raccourcissement est un phénomène purement physique qui s'explique suffisamment, mais le début de leur formation paraît plus complexe à cause de l'existence de mucléoles qui se divisent de façon compliquée et interviennent dans le premier arrangement de la chromatine.

Le fuseau achromatique est d'origine centrosomienne ; c'est une sorte de coagulation du cytoplasme qui part des centrosomes, s'étend entre eux. Le fuseau s'accroît ensuite dans toute son étendue. Un grand nombre de faits montrent que les filaments du fuseau et de l'aster ont une *consistance plus solide* que celle du cytoplasme ambiant.

La métaphase. — Les images si curieuses de la métaphase s'expliquent jusque dans le détail si l'on admet que, dès la disparition de la membrane nucléaire (c'est-à-dire dès que le noyau et le cytoplasme cessent de former une phase distincte), les chromosomes sont soumis individuellement aux actions qui s'exerçaient sur le noyau pris dans son ensemble et qui sont : 1° répulsion vers le centre du cytoplasme ; 2° répulsion par les centrosomes. L'aspect de couronne est dû à la résistance du fuseau central qui empêche les chromosomes de grande taille de passer entre les fibres du fuseau ; chez les espèces à petits chromosomes, il y a une plaque et non une couronne équatoriale, parce que les chromosomes sont plus petits que les intervalles entre les fibres fusoriales.

Le moment de la fissuration longitudinale des chromosomes est variable et d'ailleurs indépendant des autres phénomènes.

L'anaphase et la télophase. — Il faut admettre qu'à l'anaphase *l'action des centrosomes change brusquement de sens*, ce qui est conforme à ce qu'on voit en étudiant la cellule au repos. Ils perdent alors très vite leurs irradiations astériennes (qu'ils n'ont jamais dans la cellule au repos lorsqu'ils attirent les mitochondries). Cela suffit à expliquer les images cytologiques jusque dans leurs plus menus détails. Le fuseau continue à s'accroître jusqu'à la télophase comme l'ont vu Flemming et la plupart des auteurs, mais sa consistance diminue.

La rotation télophasique des centres est constante et reste d'ailleurs inexpliquée.

Mitoses anormales. — Certaines espèces (Rana esculenta, Bombinator), four-

nissent un matériel de choix pour l'étude des mitoses anormales. Les mitoses multipolaires fréquentes montrent nettement qu'on ne peut, comme l'ont fait certaines explications électro-colloïdales, affecter les centres de charges électriques de signes contraires. Les divers centres d'une mitose multipolaire ont nettement une puissance très différente. Cette différence se manifeste à la métaphase par un pouvoir répulsif différent, à l'anaphase par une attraction plus ou moins intense. Ces mitoses sont justiciables de l'explication donnée plus haut pour les mitoses normales. Le nombre des chromosomes y est fort variable. On saisit particulièrement ici l'indépendance entre les phénomènes qui se passent dans les chromosomes et ceux dont le fuseau est le siège.

Dans certaines divisions rapides de spermatocytes sans cloisonnement, on trouve des images comme celles signalées par HENNEGUY dans le parablaste de la truite qui montrent l'action d'un pôle de mitose sur les chromosomes de la mitose voisine. Cette action se montre bien répulsive à la métaphase, et attractive à l'anaphase.

Eléments de la spermatogénèse. — Spermatogonies de 2e ordre. — Je distingue avec JANNSENS les cellules-mères primitives et les spermatogonies groupées en amas dont les noyaux sont toujours moins lobés. Ces derniers éléments ne sont pas des cellules indifférentes au point de vue sexuel comme les premiers, leur évolution mâle est désormais irrévocable. Leur cytologie n'a d'ailleurs rien de particulier.

Spermatocytes et réduction chromatique — J'examine sur l'ensemble des espèces que je possède cette question tant étudiée et si peu claire sur laquelle chaque auteur possède presque une théorie propre, toutes ces théories ayant d'ailleurs un point commun : c'est qu'elles sont basées sur des images cytologiques insuffisamment critiquées.

Il se forme bien dans les spermatocytes une sorte de spirème fin qui s'oriente vers le centrosome d'un côté pendant que de l'autre côté persiste une sorte de nucléole. Ce spirème s'épaissit ensuite, mais non pas brusquement (par accolement longitudinal), ainsi que le veulent la plupart des théories, mais *progressivement* par un phénomène qui est vraisemblablement purement physique comme le raccourcissement dans les autres mitoses. Seulement ici cette prophase est *extraordinairement lente*. Le nombre des chromosomes est bien moitié du nombre normal. Ils se clivent longitudinalement et le raccourcissement continue. Ce raccourcisse-

ment varie suivant les espèces : il dure peu chez les tritons, le Bombinator, et. la métaphase arrive alors qu'ils sont encore longs. Il dure longtemps chez Rana esculenta, Alytes, et les chromosomes arrivent à la forme d'équilibre : la sphère. Lorsqu'on a étudié les espèces à chromosomes sphérulaires, on a cru à une division transversale. La comparaison d'espèces diverses ne laisse aucun doute, une telle division n'existe pas.

Le raccourcissement peut varier dans une même espèce, selon les conditions : spermatogénèse active ou spermatogénèse ralentie. Il peut varier même dans un même noyau pour les divers chromosomes, les uns se trouvant en retard sur les autres, ce qui explique naturellement les différences de forme auxquelles on a attribué tant d'importance. *La deuxième mitose* de maturation diffère de la première surtout par *l'extrême rapidité* de la prophase, mais on y peut observer aussi une division longitudinale anaphasique des chromosomes.

La quantité de chromatine n'a pas l'importance qu'on lui attribue car, dans la même espèce, la taille des spermatocytes peut varier du simple au double. Il n'est nullement certain que les mitoses multipolaires fréquentes chez certaines espèces soient constamment dégénératives.

Théories de la réduction chromatique. — J'examine les diverses théories de la réduction et j'en fais la critique basée sur les faits.

Il faut repousser d'abord toutes les explications qui comportent la nécessité d'une division transversale contraire aux faits ; celles qui s'accommodent d'une division longitudinale comportent d'autres difficultés : on ne peut admettre qu'il y ait une conjugaison longitudinale des chromosomes. On constate seulement que, dès les spermatocytes, le nombre des chromosomes apparaît d'emblée réduit de moitié et on a l'impression que cette réduction succède à un *profond remaniement physico-chimique de la chromatine*. Il est nécessaire de ne pas perdre de vue qu'il y a deux mitoses et que la plupart des théories n'en utilisent qu'une seule pour leur explication, alors que les faits montrent que les deux mitoses sont très analogues, différant surtout par leur vitesse : la première étant extrêmement lente et la seconde étant très rapide, et que l'existence de la tétraspore est tout à fait générale.

L'individualité des chromosomes. — C'est une théorie qui ne résiste pas à la critique et à l'examen des faits. Elle comporte *la nécessité d'une structure du noyau au repos* qu'on ne peut démontrer.

Le chromosome accessoire déterminant le sexe. — Je m'élève contre l'idée de

l'existence d'un chromosome accessoire déterminant le sexe. Cette théorie s'est développée par un *abus évident de la morphologie* et une insuffisance certaine de critiques des images cytologiques. Les images données, sauf de rares exceptions, se rapportent à des nucléoles ou à des chromosomes qui sont en retard ou en avance dans leur formation ou leur raccourcissement. On n'a aucun moyen de prouver qu'un chromosome passe seulement dans deux des quatre spermatides et les chromosomes spéciaux certains (scutigera) observés par des cytologistes exercés se divisent aux deux mitoses. Enfin, on retrouve *chez les animaux hermaphrodites* des images identiques à celles décrites comme chromosomes spéciaux déterminant le sexe.

Le fait de l'évolution oviforme des cellules mères du testicule montre d'ailleurs que le déterminisme cyto-sexuel n'est pas endogène.

IV. — Formation des spermies (spermiogénèse).

L'étude de la formation des spermatozoïdes est l'un des phénomèmes cytologiques les plus captivants à étudier, à cause de la sériation sûre des stades, de la forme cellulaire précise et le plus souvent rigoureusement spécifique à laquelle on aboutit.

Une longue partie de mon travail est consacrée à cette étude. Je montre que dans la spermatide, le centrosome se dédouble en deux portions comprenant chacune un double corpuscule central (l'existence d'une condensation autour de ce corpuscule est contingente). L'un des diplosomes devient superficiel et forme le flagelle par le processus étudié par Meves et Hermann; l'autre forme l'acrosome par un processus qui n'est pas extrêmement différent dans son essence : cet acrosome est en effet une sorte de cil immobile plus ou moins complexe et qu'on pourrait comparer aux cils sensoriels.

Entre les deux groupes appliqués sur le noyau se développe un bâtonnet qui traverse le noyau, puis se tord en hélice, entraînant le noyau dans sa torsion. Les déformations du noyau sont passives : les centrosomes et ce bâtonnet en sont les agents actifs. Ce bâtonnet existe chez toutes les espèces, même celles dont le noyau n'a pas à la fin une forme spiroïde. Il n'a dans ces cas qu'une existence transitoire.

Ces faits sont établis non seulement par la sériation des stades selon les méthodes habituelles, mais par l'étude des formes anormales qui réalisent des « possibles » intéressants à connaître et susceptibles d'éclairer l'évolution normale, et surtout par la comparaison des diverses espèces où les spermatozoïdes ont des

formes très variées qui réalisent aussi autant de conditions nouvelles, qui permettent de distinguer le phénomène général. Ces faits ont d'ailleurs été vérifiés depuis par divers auteurs chez les Vertébrés et les Invertébrés les plus divers et ils paraissent très généraux.

Quelques expériences biologiques sur les conditions et la durée du mouvement des spermatozoïdes normaux ou brisés montrent que ces spermatozoïdes ont un mouvement de durée très limitée. Tout l'essentiel de l'appareil de mouvement est contenu dans la queue : la gaîne mitochondriale de la queue semble représenter le matériel consommé par le travail fourni. Le mouvement semble durer d'autant plus que la gaîne mitochondriale est plus importante.

Eléments accessoires du testicule

Les cellules de Sertoli sont favorables pour étudier divers phénomènes : phagocytose des spermatozoïdes, après l'expulsion de la plupart d'entre eux, développement temporaire de l'appareil mitochondrial. Je ne puis entrer ici dans le détail de cette étude.

Les cellules adipeuses temporaires des Urodèles m'ont servi à étudier le gonflement d'une cellule qui avait auparavant l'aspect conjonctif et se met subitement à élaborer des enclaves. L'homologie de ces éléments avec le tissu interstitiel des Anoures n'est pas douteuse.

Le tissu interstitiel. — J'étudie soigneusement son évolution annuelle chez plusieurs espèces, et j'établis des graphiques destinés à montrer s'il y a coïncidence ou discordance entre quelque phénomène de l'évolution du tissu interstitiel et l'époque de l'accouplement, d'une part, la spermatogénèse d'autre part.

Les relations entre l'évolution du tissu interstitiel et la période d'accouplement sont variables d'une espèce à l'autre. *Jamais rien de remarquable ne se passe dans ce tissu à l'époque de l'accouplement.* Chez certaines espèces, *il est absent* à ce moment.

La relation *entre le tissu interstitiel et la spermatogénèse est au contraire constante* chez toutes les espèces, quel que soit le type d'évolution : le tissu interstitiel régresse nettement lors de la poussée principale de spermatogénèse. On doit admettre que les matériaux que le tissu interstitiel renfermait sont utilisés pour la formation des cellules sexuelles. Chez Rana esculenta, particulièrement étudiée, les graisses interstitielles riches en phosphore lécithique diminuent de quantité lors de

la poussée de spermatogénèse, et il ne reste enfin que des *graisses neutres*. On saisit ici que cette réserve de phosphore est utilisée pendant la spermatogénèse à l'élaboration des nucléines.

Le rôle du tissu interstitiel sur les caractères sexuels secondaires et la période de rut *n'est démontré par rien.*

Les voies excrétrices du sperme. L'épithélium est le siège de phénomènes de ciliation temporaire dont je me suis servi pour une contribution à l'étude de la formation des cils.

La spermatogénèse de Discoglossus pictus. (Olth) (à l'impression) (66).

Ballowitz a montré que les spermatozoïdes de ce petit Batracien sont les plus grands qu'on trouve chez les Vertébrés (2 mm. 1/2). Je n'avais pu en 1913 m'en procurer une série suffisante pour étudier la spermatogénèse. C'était une lacune à combler. Les éléments sexuels ne diffèrent guère de ceux d'une grenouille verte par exemple jusqu'au stade spermatocyte : A ce moment apparaît un gros centrosome colorable par les réactifs du mucus. La structure de ce centre est complexe.

Pendant les divisions de maturation, la substance de ce centrosome se fragmente pour se regrouper à la télophase. A la 2e division qui est très rapide, cette fragmentation est tardive.

La transformation des spermatides en spermatozoïdes est particulièrement intéressante : les deux groupes de corpuscules centraux se séparent, étirant entre eux la substance du centrosome comme un fuseau central. Puis elle se groupe autour du centriole qui formera l'acrosome. Le bâtonnet axial est très net et on peut préciser ici quelques faits de son évolution.

Le noyau des spermatides revient au début au repos complet avec dissolution de la chromatine, puis, vers le moment de l'allongement des spermatozoïdes, *il se reforme des chromosomes parfaitement nets.* Cela confirme l'hypothèse que les phénomènes de la spermiogénèse équivalent à une mitose avortée.

L'allongement de la tête est très considérable et sa disposition spiroïde est très nette. La masse mucoïde lui forme un capuchon céphalique épais qui jusqu'ici n'avait pas été décrit chez les Batraciens. L'acrosome perfore ce capuchon et se poursuit loin en avant du noyau avec sa disposition spiroïde caractéristique. La queue évolue comme chez les Urodèles.

Il était intéressant de rechercher si le capuchon céphalique n'existait pas ail-

leurs. Je l'ai retrouvé chez toutes les espèces, mais si réduit la plupart du temps qu'il faut être prévenu pour le voir. Le centrosome des spermatocytes est d'ailleurs petit. Il semble alors qu'il y ait une certaine proportionnalité entre la taille du centrosome des spermatocytes et celle du capuchon céphalique des spermatozoïdes. J'ai voulu vérifier si c'était général. Pour cela, j'ai comparé deux Rongeurs le Cobaye et la Viscache, le 1er ayant un gros capuchon, le 2e l'ayant très réduit. Le 1er a bien un gros centrosome dans les spermatocytes alors que le 2e en a un petit.

Les cellules de Sertoli sont très intéressantes à étudier chez le Discoglosse Leur différenciation n'est pas permanente. Comme chez la plupart des Batraciens elles ont d'abord l'aspect de cellules du cyste. On voit ici *qu'elles prennent la différenciation caractéristique au moment où les acrosomes des spermatides pénètrent dans leur cytoplasme.* Ces acrosomes fort longs traversent tout le cytoplasme et viennent jusqu'à la basale. Ils se tordent en hélice, entraînant le noyau sertolien dans leur torsion. Les cellules de Sertoli de la partie haute des tubes séminifères ne servent pas de point d'implantation aux spermies. Elles paraissent jouer seulement un rôle dans la résorption des spermies dégénérescentes et sont de ce fait chargées d'enclaves.

Le Discoglosse est très favorable à l'étude des corrélations entre les caractères sexuels (brosses copulatrices) et l'état du testicule, car les caractères sexuels peuvent se développer chez lui en des saisons très diverses. Le tissu interstitiel ne subit aucune modification lors de leur apparition. Il peut être tout à fait absent à ce moment. La brosse n'apparaît jamais au moment de la grande poussée de spermatogénèse dont l'époque varie sensiblement. Elle peut apparaître tout le temps qu'il y a des spermatozoïdes si certaines conditions annexes de chaleur et d'humidité sont réalisées. Cela est conforme aux observations faites chez Triton alpestis.

Sur la torsion des spermatozoïdes de divers Vertébrés.
(C. R. Société de Biologie, avril 1913) (30).

Je montre que l'appareil axial que j'ai décrit chez les Batraciens existe chez tous les Vertébrés.

Chez les Reptiles et les Oiseaux, il détermine la forme hélicoïde ou spiroïde des spermatozoïdes. Chez les Mammifères, on en retrouve la trace au cours de la spermiogénèse et il paraît déterminer la torsion de la tête du spermatozoïde qui, en général, a la forme d'une cuiller un peu voilée.

La structure remarquable du testicule des Blennies.
(C. R. de l'Assoc. des Anat. Paris, 1921, démonstration, 3 fig.) (57).

Le testicule des blennies présente une particularité remarquable : la moitié de l'organe est occupé par un tissu glandulaire constitué de cellules énormes groupées autour de lumières étroites qui sont les voies par lesquelles les spermatozoïdes sortent des ampoules séminirères pour passer dans le canal déférent. Le cytoplasme de ces cellules est bourré de fines enclaves lipoïdes. Cette glande est très abondamment vascularisée.

L'étude d'une série d'alevins montre que les cellules glandulaires se différencient aux dépens de gonocytes qui grossissent et se modifient dans toute une région de la glande.

La glande existe chez toutes les espèces de blennies examinées jusqu'à présent. On ne peut avoir encore aucune notion sur le rôle qu'elle joue.

La forme reptilienne du spermatozoïde du Pangolin et sa signification.
(En collaboration avec R. Anthony, 1 fig , C. R. Acad. des Sciences, 2 mai 1921) (56).

Le spermatozoïde du Pangolin (*Manis javanica* Desm.) a une forme allongée et hélicoïdale, ce qui est une exception unique, parmi les Mammifères si l'on en excepte les Monotrèmes (Echidné, d'après Retzius). Or, la forme spiroïde est une forme reptilienne, et le spermatozoïde du Pangolin est reptilien jusque dans la spermiogénèse. Etant donnée l'évolution de la forme spermatique chez les Euthériens, on ne comprend pas qu'un retour à un type ancestral si précis soit possible. Il faudrait admettre que la forme ancienne s'est conservée non seulement chez les Monotrèmes, mais dans le type qui est la souche commune du Pangolin et des autres Euthériens.

Les Edentés américains ont des spermatozoïdes analogues à ceux des autres Euthériens, mais les Pangolins ne s'en rapprochent que par des caractères de convergence. Il eût été intéressant de connaître les spermatozoïdes de l'Oryctérope, Edenté à caractères très primitifs, mais nous n'avons pu avoir de cet animal que des testicules aspermatogènes.

Observations cytologiques sur les ovocytes de Poissons.
(En collaboration avec P. Gley) à l'impression (65).

Les ovocytes des Poissons présentent pendant leur accroissement une série d'aspects qu'il est difficile de sérier à cause des importantes variations individuelles.

Nous avons étudié un très grand nombre d'espèces afin de pouvoir nous rendre compte de ce qui est général ; de plus nous avons commencé une expérimentation qui nous a donné quelques renseignements importants. Au point de vue taxinomique, les choses sont très différentes chez les Sélaciens de ce qu'on trouve chez les autres poissons. Les Sélaciens se rapprochent par la structure de leurs œufs des Amniotes. Il y a dans leur ovaire de véritables corps jaunes après la ponte. Les ovocytes des Dipneustes ont une structure assez analogue à ceux des Téléostéens. Les Ganoïdes se séparent par une disposition très particulière de la zone pellucide bien que ressemblant par ailleurs aux Téléostéens.

Pour bien apprécier la valeur des images cytologiques, il faut tenir compte des conditions physiologiques, notamment de celles qui peuvent créer un anabolisme plus ou moins actif des œufs. Lorsque le métabolisme ovulaire est arrêté ou ralenti) il peut l'être par le jeûne, par l'arrêt d'évolution ovarienne chez un jeune animal, par la présence de gros œufs qui arrêtent l'évolution des petits), on observe des images spéciales. Le jeûne peut provoquer un catabolisme qui n'est pas toujours fatal aux œufs et n'entraîne pas obligatoirement leur dégénérescence.

Le fait cytologique le plus saillant que nous ayions enregistré est l'existence d'un appareil filamenteux tout particulier qui se développe autour du centrosome et envahit le cytoplasme. Ces filaments anastomosés, de calibre inégal, sont différents des mitochondries et analogues aux centralkapseln, mais ce sont des centralkapseln qui ont pris un développement considérable. L'objet est d'ailleurs très favorable pour leur étude. Les canalicules de Holmgren bien visibles ici se montrent généralement indépendants des filaments.

Nous avons recherché et trouvé cet appareil plus ou moins nettement visible dans les œufs de tous les Vertébrés. Son existence est donc générale.

Le centrosome des œufs a une structure complexe et une évolution singulière. Repoussé peu à peu à la périphérie de la cellule avec l'appareil filamenteux qui en dépend, par le développement de couches endoplasmiques nouvelles, il semble y dégénérer. Cependant un nouveau centrosome apparaitra plus tard près du noyau avec une morphologie toute nouvelle. Ces faits sont contraires à l'idée de la permanence du centrosome.

La zone pellucide des œufs est située entre l'œuf et les cellules folliculeuses chez les Téléostéens. Elle est extérieure aux cellules folliculeuses chez les Ganoïdes Elle présente parfois de curieuses différenciations polaires (Blennies, lamproie) qui marquent de façon très précise l'axe organique de l'œuf et par conséquent la symétrie du futur embryon. La zone pellucide doit d'ailleurs être homologuée à

une bordure en brosse dont elle a les caractères aussi bien microchimiques que morphologiques et physiologiques.

Recherches sur les glandes génitales des Mammifères.
(En collaboration avec R. Anthony) en préparation (68).

Nous avons réuni un important matériel permettant de faire une étude anatomo-comparative des glandes génitales mâle et femelle chez les Mammifères. Nous ne pouvons entrer ici dans la description de détail, mais de cette étude, montrant les énormes différences de groupe à groupe voisin, d'espèce à espèce même, il ressort que les données classiques sur l'évolution des cellules sexuelles des Mammifères sont déformées du fait qu'on se limite généralement à quelques types qui sont souvent très spéciaux.

Parmi les différences qu'on observe, les unes sont pour ainsi dire de pur hasard, les autres sont adaptatives, les autres enfin ont une valeur phylogénique, ce que nous essayons d'établir par des rapprochements avec des dispositions anatomiques générales. Si on veut se faire une idée d'ensemble de l'évolution des cellules sexuelles chez les Mammifères, si on veut rattacher les types supérieurs généralement étudiés aux Vertébrés inférieurs, il est nécessaire de connaître toute la série évolutive.

Les Mammifères à spermatogénèse temporaire : taupe, cétacés, représentent un type simple, aisément analysable. Leur étude permet notamment de suivre l'évolution du tissu interstitiel, celle de la spermatogénèse et des caractères sexuels au cours de l'année. Nos observations à ce sujet confirment celles que l'on peut faire chez les Vertébrés inférieurs et s'élèvent contre la théorie de l'origine interstitielle de l'hormone sexuelle.

Publications des travailleurs du laboratoire.

H. BULLIARD.

La spermatogénèse chez les Reptiles.
(C. R. Association des Anatomistes 1921) (6).

H. Bulliard montre qu'on retrouve chez les Reptiles les deux types essentiels de spermatogénèse qu'on observe chez les Batraciens : type à poussée brusque

(lézard, orvet); type plus ou moins permanent (tortue). Dans ce deuxième type, en dehors de la poussée principale de spermatogénèse, les dégénérescences sont nombreuses. On observe notamment des cellules géantes par agglutination des spermatocytes.

La spermiogénèse montre bien l'appareil axial, notamment chez *Anguis* et *Hatteria*. Il produit par sa torsion une forme hélicoïde très nette de la tête spermatique.

E. de BARTHA.

La ciliation temporaire du péritoine de la lamproie.
(P. Planeri. A l'impression) (*16*).

E. de Bartha a observé que le péritoine de l'ammocète n'est pas cilié et qu'il est endothéliforme tandis que le péritoine de la lamproie adulte est tapissé d'un épithélium élevé dans les deux sexes, et cilié chez le mâle. Il a étudié d'une part les conditions topographiques de cette ciliation, d'autre part les conditions de son développement sur une série d'ammocètes en voie de métamorphose.

L'action mécanique des spermatozoïdes est éliminée par le fait que la ciliation se développe dès le stade de synapsis (chez la lamproie, l'évolution des spermatocytes est rigoureusement synchrone). C'est un phénomène de métamorphose qui a le même déterminisme que la métamorphose générale et qui présente comme le développement des nageoires des différences d'un sexe à l'autre en même temps que de nombreuses ressemblances.

La ciliation persiste après l'excrétion spermatique pendant tout le temps qu'on peut conserver les lamproies vivantes.

PHYSIOLOGIE COMPARÉE

Recherches sur l'absorption intestinale et le rôle des mitochondries dans l'absorption et la secrétion.

(Archives d'Anatomie microscopique. 1911 et thèse de médecine, 100 pages, 3 planches en couleurs, 40 fig.) (15).

I. — Structure de la cellule absorbante.

Ce travail qui poursuit un but physiologique et cyto-biologique comprend une première partie qui est une mise au point nécessaire de la structure de la cellule intestinale. Employant concurremment un grand nombre de méthodes très diverses, je m'efforce de rétablir par la critique, par des examens à frais, la structure réelle de la cellule à plateau plus ou moins masquée dans les préparations ordinaires.

Je fais en premier lieu l'étude critique de la structure du noyau, et je conclus qu'on ne peut le considérer autrement que comme *une masse homogène* renfermant des nucléoles, et peut être quelques amas chromatiques.

Le cytoplasme renferme des mitochondries filamenteuses (chondriocontes) constituant deux amas principaux nets chez les Batraciens, moins nets chez les Mammifères. Dans le tiers supérieur de la cellule, on voit ces filaments se terminer en larme se continuant avec des boules de même colorabilité. Parfois, le cytoplasme renferme encore des boules colorables comme les nucléoles. Ce cytoplasme renferme un centre supranucléaire et souvent un autre infranucléaire.

Par les colorations vitales, par certaines méthodes d'imprégnation, on colore des boules ou vacuoles situées dans le tiers supérieur de la cellule et qui échappent par les méthodes ordinaires.

Le plateau strié n'est, comme l'ont vu Heidenhain, Nicolas, qu'une sorte de garniture ciliaire dont les cils sont agglutinés et qui comporte une zone basale, vaguement striée correspondant à la zone des racines ciliaires.

II. — Comparaison de la cellule intestinale avec d'autres cellules glandulaires.

Pour me faire une idée des rapports qui pouvaient exister entre la structure de la cellule à plateau et son fonctionnement, il m'a semblé que le meilleur moyen était de la comparer d'abord à des cellules diverses fonctionnant dans des conditions mieux connues. Je me suis servi comme point de comparaison du pancréas (dans toute la série des Vertébrés) du foie (des Amphibiens surtout), du rein dont les segments divers correspondant à des fonctions diverses sont de nature à fournir divers renseignements, et enfin des cellules pigmentaires de la rétine, des cellules surrénales.

Cette comparaison montre que dans toutes les cellules glandulaires qui élaborent dans une direction déterminée (quelle que soit la nature de la substance élaborée) les mitochondries filamenteuses sont situées vers le point où arrivent les matériaux à élaborer tandis que vers le pôle excréteur se trouvent les grains de secrétion. Cette polarité est nette dans toutes les glandes à secrétion externe. Elle disparait au contraire dans les glandes à secrétion interne où l'excrétion se fait aux mêmes points que l'arrivée des matériaux. La disposition est alors confuse.

La cellule intestinale montre, au moins chez les Batraciens, une disposition qui correspond à une *polarité double* : la *partie basale disposée comme une glande qui secrèterait dans la lumière de l'intestin*, et la *partie apicale disposée comme une glande qui secrèterait en sens inverse vers les vaisseaux*. Ceci confirme l'idée que l'absorption est comparable à une sorte de secrétion interne. Chez les Batraciens, la cellule intestinale a une fonction double : absorption et secrétion du suc entérique, car il n'y a pas de glandes différenciées. Chez les Mammifères, où il existe des glandes spéciales, le dispositif exocrine se trouve réduit au profit du dispositif absorbant.

III. — Modifications que subit la cellule intestinale pendant son fonctionnement.

L'absorption de substances complexes telles que les graisses, les albuminoïdes, n'est pas, on le sait, un simple phénomène d'osmose. Il y intervient un processus complexe au cours duquel la structure des cellules est probablement modifiée.

L'étude de ces modifications peut nous renseigner un peu sur les phénomènes de la vie cellulaire. J'ai donc fait l'étude de la muqueuse intestinale dans diverses conditions physiologiques. Procédant par analyse progressive, j'ai d'abord déterminé ce qui se passe au cours de l'absorption d'aliments complexes.

On voit très vite le chondriome filamenteux se résoudre en grande partie en granulations, puis apparaissent des grains et des vacuoles de nature variée parmi lesquels des grains de graisse. Comme on le sait (Nicolas, R. Heidenhain) ces grains n'apparaissent jamais au voisinage du plateau, mais en plein cytoplasme. Ils finissent par oourrer littéralement les cellules. Le plateau strié se modifie aussi un peu pendant l'absorption.

L'analyse montre que l'ingestion de graisses produit à elle seule une résolution partielle du chondriome en grains et l'apparition de boules graisseuses.

L'absorption d'albuminoïdes seuls produit avec intensité la même résolution du chondriome. Des granules albuminoïdes apparaissent dans tout le cytoplasme des cellules.

Dans quelques cas, l'absorption d'ovalbumine (extrêmement pauvre en graisse) provoque en quelques heures l'apparition d'enclaves graisseuses nombreuses dans l'épithélium intestinal, ce qui montre (comme on le savait déjà) que l'organisme peut faire des graisses avec les albuminoïdes et que *cette transformation peut être effectuée par la cellule intestinale elle-même.*

L'absorption de sucres, de sels, modifie très peu le chondriome.

L'injection dans l'intestin de savons ou de peptones provoque rapidement et intensément les modifications du cytoplasme caractéristiques de l'absorption des albuminoïdes et des graisses. Il semble que ces corps soient les déterminants des modifications cytologiques observées.

Il y a donc pour l'absorption de ces deux catégories de substances un travail complexe de la cellule dont on ne trouve pas trace pour les sucres.

L'absorption des sucres serait-elle un simple phénomène d'osmose? De nombreux faits d'ordre physiologique s'élèvent déjà contre cette hypothèse.

IV. — Expérimentation physiologique.

J'y ai ajouté quelques expériences faites sur la grenouille où j'ai dosé l'absorption du glucose dans diverses conditions.

1° L'intestin de grenouille absorbe en 3 heures consécutives des quantités de glucose qui sont sensiblement égales pour chacune des heures considérées ;

2° Il est difficile de mettre en évidence de façon sûre une action du système nerveux central sur l'absorption. La destruction de la mœlle semble agir surtou par la baisse de pression sanguine qui en résulte ;

3° Lorsqu'on élève la température vers 24-28°, l'absorption diminue (alors que les courants osmotiques augmentent) et inversement. Il y a pour la grenouille un optimum vers 15°-16°. Ceci indique un phénomène complexe d'activité protoplasmique et non un phénomène d'osmose.

Il faut conclure que si l'absorption de glucose ne s'accompagne pas de modifications aussi intenses du cytoplasme que celle des albumines et des graisses, elle est cependant de même ordre.

V. — Microchimie.

J'ai essayé enfin de localiser le glucose dans la cellule intestinale pendant l'absorption. La réaction de l'oxyde d'argent ammoniacal imprègne des vacuoles qui sont disposées dans la cellule comme les boules de graisse pendant l'absorption des corps gras.

Le fer, dont on pourrait bien suivre l'absorption micro-chimiquement est peu absorbé ; par contre, il est facile de suivre l'excrétion intestinale du fer qui se fait par les leucocytes migrateurs.

Les leucocytes de l'intestin, leur rôle dans l'excrétion.
(Communication au Congrès des Anatomistes, Paris 1911, avec démonstration) (16).

Le fer, le cuivre, sont excrétés par les leucocytes migrateurs de l'intestin, surtout dans sa partie terminale. Il est probable que les métaux lourds et terreux (calcium) suivent le même chemin.

Sur l'immunisation contre le cantharidate de potasse par un sérum anti-toxique.
(C. R. des Séances de la Société de Biologie, 15 juin 1907) (2).

J'ai recherché si des injections d'une substance relativement simple comme le cantharidate de potasse produisaient des anticorps. Ces anticorps existent.

Immunisation par un sérum antitoxique contre l'intoxication rénale par le cantharidate de potasse. (Journal de Physiologie et de pathologie générales, septembre 1907, 16 pages, 1 planche en couleure, 2 fig. dsne le texte) (3).

L'injection de cantharidate, à faibles doses répétées, provoque dans le sérum l'apparition d'une propriété antitoxique, mais ce pouvoir antitoxique est relativement faible.

L'étude histologique comparée des reins des animaux immunisés ou non montre que le sérum antitoxique empêche les lésions de tuméfaction trouble. Les animaux hyper-immunisés avaient dans les tubes contournés de leur rein une bordure en brosse très haute, comme si le sérum agissait directement sur le rein, le rendant moins sensible à l'action du cantharidate. Cette immunité ne peut nullement être comparée à celle qu'on obtient avec les toxines bactériennes.

Sur la toxicité des extraits de corps jaune. Immunisation rapide consécutive à l'injection de ces extraits. (Tachyphylaxie). (En collaboration svec E. Gley). (C. R. Société de Biologie, 22 juillet 1911) (18).

L'injection d'extrait de corps jaune dans les veines provoque la mort à faible dose.

Si l'injection est taite par petites quantités à quelques minutes d'intervalle, on arrive à immuniser l'animal contre des doses bien supérieures à la dose toxique de début. Ce phénomène a été nommé par nous « *tachyphylaxie* ».

La tachyphylaxie croisée. (En collaboration svec E. Gley, C. R. Société de Biologie, 11 novembre 1911) (21).

La tachyphylaxie peut être obtenue par l'extrait d'un organe pour un organe différent. L'immunisation obtenue est de courte durée et ne dépasse pas 24 heures.

Le pouvoir fibrinolytique des divers tissus, ses variations avec le degré de différenciation. (Congrès de Physiologie, 1920, Psris) (48).

En faisant des cultures de tissus divers, on observe que les tissus épithéliaux dissolvent activement la fibrine du plasma (ce qui gêne beaucoup la culture). Bien qu'on ne puisse mesurer exactement le pouvoir fibrinolytique de chaque tissu, on observe des variations assez grandes pour qu'elles soient aisément appréciables.

Les épithéliums, surtout les épithéliums de revêtement sont le plus activement fibrinolytiques. Ils le sont plus chez l'adulte que chez le jeune. Le pouvoir fibrinolytique augmente avec le degré de différenciation. Les épithéliums qui subissent une différenciation spéciale : muscle, tissu nerveux, foie, sont moins fibrinolytiques qu'à l'état épithélial : c'est très net pour les centres nerveux et la rétine, bien moins actifs que les plexus choroïdes et la rétine ciliaire.

Les tissus d'origine mésenchymateuse, le rein, la thyroïde, sont bien moins actifs, mais si la fibrinolyse est plus lente, elle n'en est pas moins nette.

Action d'extraits d'ovaires sur la pression artérielle.
(En collaboration avec E. Gley, C. R. Société de Biologie, 11 novembre 1911, 5 tracés) (20).

Les extraits d'ovaires de vache gravide ou non, de truie, de lapine, ont une action très marquée sur la pression artérielle qu'ils diminuent. Ceux de femme et de chienne sont peu actifs. Ceux de truie sont le plus actifs.

Action d'extraits de corps jaune sur la pression artérielle. (En collaboration avec E. Gley. C. R. de la Société de Biologie, Paris, 11 novembre 1911, 3 tracés) (19).

Les corps jaunes périodiques frais sont peu actifs. Les extraits préparés dans le vide à froid n'ont aucune action, les corps jaunes gravidiques sont très actifs. Les extraits secs gardent leur activité en partie. Les corps jaunes de truie sont le plus actifs.

La fonction de la glande du testicule des Blenniïdes.
(En collaboration avec P. Gley) C. R. de la Soc. Zoologique de France 1922 (67).

Dès que j'ai décrit la glande du testicule des blennies, on s'en est servi (Courrier) pour en faire le substratum de l'hormone sexuelle. L'énormité de cette glande dans un groupe si spécial indiquait cependant une fonction spéciale à ce groupe.

C'est l'étude anatomo-comparative qui nous a mis sur la voie. La plupart des Blenniïdes étudiés par nous (8 espèces) possèdent cette glande. Le genre Gunnellus ne la possède pas du tout. Or les œufs des Blenniïdes à glande testiculaire possèdent des filaments périmicropylaires décrits par Guitel, tandis que les œufs de

Gunnellus n'en renferment point. C'était une indication précieuse ; d'ailleurs la glande se vide au moment de l'accouplement.

Nous recherchâmes l'action de la glande sur les filaments et nous remarquâmes qu'elle les rendait plus glutineux, les faisant adhérer mieux aux corps étrangers. Ce qu'on sait de la ponte des blennies nous fait bien comprendre le rôle de cette glande qui assure la fixation des œufs. Il y a là une adaptation précise à une fixation de l'œuf utile chez les poissons qui pondent dans la zone balayée par la marée.

On connaît d'autres poissons (Gobius, Kurtus) qui ont des filaments de fixation à leurs œufs ; nous n'avons pu nous procurer des mâles. Il y a d'ailleurs des poissons (lamproies) qui fixent leurs œufs par un mucus qui est directement glutineux sans intervention du mâle.

Publications des travailleurs du Laboratoire

A. GIROUD.

Sur le fonctionnement du pancréas fœtal (secrétion externe).
Journ. de phys. et path. génér., 1922 (*14*).

Peut-on reconnaître histologiquement si le pancréas est totalement inactif pendant la vie fœtale ? La cellule glandulaire se charge progressivement de grains de sécrétion ; chez le fœtus à terme, elle en contient cependant moins qu'une cellule adulte d'un animal expérimentalement à jeûn. Cette accumulation très lente ne semble pas uniquement dûe à une lente élaboration. Les premiers stades de celle-ci sont manifestement rapides (nouvelles cellules glandulaires). Le ralentissement apparent consécutif serait peut-être dû en partie à l'excrétion d'une fraction des grains ? De fait, si l'on compare la cellule à la fin de la vie intra-utérine à une cellule morphologiquement fœtale, mais certainement fonctionnelle, ce que l'on peut faire en s'adressant à un jeune Marsupial (Didelphis) on ne constate pas de différence appréciable.

Dans les canaux excréteurs de fœtus à terme, on peut, dans certains cas, observer un produit de sécrétion, alors que l'état de fixation des grains ne permet guère d'admettre qu'il s'agit d'un artefact. Ces faits permettent de supposer que le pancréas possède déjà pendant la vie fœtale une certaine activité.

MÉCANIQUE DU DÉVELOPPEMENT.

Sur une corrélation entre la senrétion du jabot des pigeons et les glandes génitales. (En collsborstion avec P. Colle. C. R. Biol.) (46).

On eonnait le fnit que les pigeons nourrissent leurs petits avec une seerétion du jabot qui est élaborée par le mâle et la femelle dans les jours qui suivent l'éclosion des jeunes.

Nous avons étudié ce phénomène et ses corrélations avec les glandes génitales ce qui est particulièrement intéressant ici puisqu'il se produit dans les deux sexes.

Le jabot se développe intensément pendant l'incubation des œufs. Ce développement eomporte une période de multiplication cellulaire (1re semaine) et une période de secrétion (2e semaine).

L'étude des glandes génitales pendant l'incubation montre ehez le mâle une fonte complète des tubes séminifères avec régression de la glande à un quart de sa longueur (1/30 environ du volume) cette régression se produit dans la première semaine de l'incubation et le testicule se rétablit pendant la deuxième semaine et la période de secrétion (ce qui élimine l'idée d'un appel de substances dû à la secrétion).

Chez la femelle, on observe des atrésies folliculaires qui se réparent également pendant la période de secrétion.

Nous ne pouvons savoir encore si la transformation génitale est primitive ou secondaire, mais la eorrélation est extrêmement nette.

Corrélation entre le développement du jabot du pigeon et les glandes génitales. (Congrès de Physiologie, Paris, 1920, démonstration des faits énoncés plus haut) (49).

Un travail d'ensemble renfermant des faits de détail nouveaux est en préparation sur cette question.

Action excitante de la thyroïde sur certaines zones germinatives localisées. (Essai d'analyse de l'influence de la thyroïde sur la croissance, Congrès de Physiologie de Paris, 1920) (47).

Cette note préliminaire renferme tout l'essentiel du travail publié dans les Archives de Morphologie (Voir ci-dessous.)

L'action de l'extrait thyroïdien sur la multiplication cellulaire. Caractère électif de cette action. (Arch. de Morphologie, 1921, 26 fig., 9 graphiques, 58 pages) (53).

Gudernatsch a montré que la thyroïde donnée comme alimentation à des têtards de grenouille provoque une métamorphose rapide avec amaigrissement. Ces expériences ont été reprises et vérifiées par un grand nombre d'auteurs. Jansen montre notamment que c'est la molécule organique iodée qui est active, l'ioda minéral étant sans action. Réciproquement, Allen Bennet montre que la thyroïdectomie des têtards empêche la métamorphose.

Le mécanisme de l'action de la thyroïde restait inconnu. Les uns (Gudernatsch) parlaient d'excitation générale du métabolisme, les autres (Allen) d'antagonisme avec le thymus. Lim seul avait noté le grand nombre de mitoses sans remarquer leur localisation.

Ce phénomène m'a également frappé dès le premier examen : on nota una augmentation considérable du nombre des mitoses chez les animaux thyroïdisés. D'autre part, ces mitoses ne sont pas réparties n'importe où, mais *localisées à certaines zones bien particulières.*

Il s'agissait d'apprécier exactement ce qui se passait et pour cela d'établir des mesures.

Je remarquerai d'abord que, chez un animal donné, à une température donnéa (si c'est un poïkilotherme) la durée des karyokinèses est sensiblament la même. Las tissus qui se multiplient plus ou moins vite diffèrent donc essentiellemant par la durée plus ou moins longue du repos intercinétique.

Dans un tissu tué à un instant donné, le rapport du nombre des cellules tuées en karyokinèse au nombre de cellules tuées au repos mesure donc la vitesse de multiplication de ce tissu à l'instant considéré. (Il est nécessaire, bien entendu, de faire porter la numération sur un très grand nombre d'éléments. Je l'ai fait sur 4.000 noyaux.)

Si, donnant de la thyroïde en excès à un lot de têtards semblables, nous tuons ensuite ces têtards après des temps divers, nous pourrons établir un graphique des variations de la vitesse de multiplication sous l'influence de la thyroïde.

Il faut d'ailleurs connaître le rapport mitotique dans les tissus des têtards normaux et éliminer une série de conditions : ce que j'ai fait.

Etablissant d'abord la courbe des coefficients mitotiques pour les ébauches des pattes antérieures que la thyroïdisation fait rapidement croître, je constatai que j'obtenais exactement une droite oblique sur la ligne des abcisses, c'est-à-dire que *les augmentations de vitesse de croissance acquises en des temps égaux sont égales*, ou en d'autres termes, que la thyroïdisation *imprime à la vitesse de multiplication une accélération constante*.

J'établis une courbe analogue pour les autres tissus croissant sous l'influence de la thyroïde et j'observai, en comparant ces courbes, qu'elles sont à peu près exactement parallèles pour les divers tissus, quelle que soit la vitesse de multiplication initiale.

On peut donc dire que l'extrait thyroïdien *imprime une même accélération à la vitesse de croissance des divers tissus qui lui sont sensibles*.

Quelques organes : (intestin) sont le siège de dégénérescences au cours de la thyroïdisation (parce que ces dégénérescences sont un phénomène normal de leur évolution à la métamorphose.) Au moment des dégénérescences la vitesse de croissance cesse d'augmenter, mais subit ensuite une *augmentation compensatrice*, de sorte que si l'on ne tient pas compte de l'accident, on a encore une droite parallèle aux autres.

Toutes ces courbes ont été établies jusqu'à la mort de l'animal qui survient au bout de 8 à 10 jours si la thyroïdisation est massive et pour une raison que nous verrons tout à l'heure.

Mais il est des tissus ou plus exactement des zones de l'organisme qui ne réagissent pas à l'extrait thyroïdien et ceci est un fait capital : l'*action de la thyroïde est élective*. L'ébauche génitale en est un exemple net.

Pendant les premiers jours, ces tissus non réagissants se modifient peu, mais par la suite ils sont le siège de dégénérescences intenses. Cela résulte : 1° de l'inanition causée par l'absence fonctionnelle du tube digestif qui est le siège de remaniements profonds, 2° par l'appel intense de matériaux qui se produit vers les zones à croissance accélérée et qui amène la mort de l'organisme sans que cette croissance cesse d'augmenter.

Si l'on étudie sur un têtard la répartition des zones sensibles à la thyroïde et

des zones inertes, on voit : 1° que les unes et les autres sont nettement tranchées, 2° que les *zones sensibles correspondent à tous les organes qui croissent ou se développent lors de la métamorphose* et cela avec une extrême précision. Il n'y a aucun rapport d'ailleurs entre la structure tissulaire et la sensibilité à la thyroïde. Le même tissu (peau) peut renfermer en un point la chose inconnue sensible à la thyroïde alors qu'il n'y en a pas en un point très voisin.

La *notion de cette sensible locale me paraît avoir une grande importance pour la compréhension du rôle morphogène des hormones.* Une action morphogène définie ne peut en effet pas résulter d'une accélération générale du métabolisme mais seulement d'une croissance différencielle dont nous saisissons bien ici les conditions. La répartition de la sensible locale est le point capital au point de vue du résultat morphologique atteint, l'hormone elle-même ne joue que le rôle d'un excitant fort général.

Certains faits montrent que le développement des zones sensibles est progressif, et que le caractère en quelque sorte catastrophique de la métamorphose des Anoures est dû seulement à ce que c'est à un moment précis que les substances iodées de lathyroïde atteignent la quantité nécessaire et suffisante pour déclancher le phénomène.

Remarquons enfin que le fait que l'accélération de vitesse de croissance imprimée par une hormone est constante se traduirait, si *l'on considérait le chemin parcouru*, c'est-à-dire le volume de tissu obtenu, par une *courbe parabolique*. Or, c'est précisément une telle courbe qu'on a obtenue en étudiant la croissance d'organes sous l'influence d'une hormone par des mesures de volume (Pézard : crête du coq). La concordance de la méthode cytologique avec la méthode macroscopique est d'autant plus remarquable ici qu'elle n'a été constatée qu'*à posteriori*.

Note sur l'ablation de l'organe de Bidder du crapaud.
(En collaboration avec P. Aimé, C. R. Société de Biologie, 17 juillat 1909) (13).

L'extirpation de l'organe de Bidder ne produit pas de troubles, même à longue échéance.

Sur les corrélations des caractères sexuels mâles et des divers éléments du testicule chez les Amphibiens. (C. R. Acad. Sciences, 21 février 1921) (54).

Si l'on veut établir une correspondance entre les phénomènes dont le testicule est le siège et les variations des caractères sexuels annexes, on doit remarquer

d'abord que des conditions accessoires : (chaleur, humidité), peuvent *révéler les caractères sexuels annexes bien avant la date de leur apparition naturelle*. On peut les révéler pendant tout le temps où il y a des spermatozoïdes mûrs. L'existence du tissu adipoglandulaire ne coïncide avec aucun des phénomènes d'évolution des caractères annexes Si par le jeûne, on supprime les spermatozoïdes chez un triton, on supprime également le développement des caractères sexuels temporaires.

Changement expérimental du sexe chez Triton alpestris.
(C. R. Acad. des Sciences, T. 172, 1921, 1 fig.) (55).

La castration alimentaire ramène le testicule de triton à un nodule de spermatogonies et de cellules indifférentes. Parmi les animaux ainsi traités, deux ont présenté pendant l'hiver (ils étaient renourris activement) une rétrocession complète des caractères mâles et l'apparition de caractères femelles. L'un, tué trop tôt n'avait qu'une glande indifférente. L'autre, tué après deux mois, avait un ovaire jeune, mais incontestable. Il avait donc bien changé de sexe (car l'année précédente il avait comme mâle fécondé des œufs) : cela indique que le déterminisme du sexe n'est pas définitif chez le triton, même adulte.

Etude expérimentale sur les différences sexuelles chez les tritons.
(Arch. de Morphol., 1922, (168 pages, 4 planches, 82 fig. dans le texte) (59).

Cette étude porte sur Triton alpestris. J'ai choisi cette espèce après examen des différentes espèces françaises à cause de la facilité avec laquelle on peut ls conserver en bonnes conditions au laboratoire.

Evolution.

Les différences sexuelles doivent être considérées : 1° à la période des amours ; elles sont très marquées : différences pigmentaires, créte du mâle absente chez la femelle, cloaque du mâle différent de celui de la femelle. Il s'y ajoute des différences anatomiques : état du tractus génital, des glandes annexes dont je fixe les détails anatomiques et histologiques.

J'étudie d'abord l'évolution des caractères du mâle au cours de l'année dans

les conditions normales d'une part, d'autre part dans des conditions expérimentales simples qui tendent à varier l'époque de l'apparition de la parure de noces. Il y a toujours une période où, obligatoirement, une partie des caractères sexuels du mâle régresse : la crête diminue, les couleurs vives disparaissent, le cloaque se dégonfle. La différence entre l'état des mâles à ce moment et leur état au moment des amours constitue « la parure de noces ». Lorsque cette parure de noces a disparu, il reste un reliquat de différences sexuelles permanentes entre le mâle et la femelle.

Chez la femelle, il y a aussi une parure de noces et un état de régression assez voisin de celui de régression du mâle, mais présentant encore des différences notables.

L'état de régression du mâle se fait remarquer par *un dédoublement du canal déférent* (*canal de Wolf*) qui n'existe pas au moment des amours, une régression des glandes cloacales.

La parure de noces apparaît naturellement de mars à mai, et régresse vers juillet. Elle s'accompagne de l'apparition de mœurs plus diurnes. Un premier fait important est qu'on *peut aisément, par une température convenable*, la *faire apparaître* beaucoup plus tôt : *dès novembre*. La régression se produit alors un peu avant juillet.

Cette notion acquise apparaît une coïncidence avec l'évolution testiculaire que je n'avais pas saisie dans mon travail de 1913 : *la parure de noces peut être révélée dès que le testicule renferme des spermatozoïdes mûrs.*

Voyons comment elle disparaît. Sa disparition ne coïncide pas avec l'excrétion des spermatozoïdes. On sait qu'il se produit après cette excrétion un tissu adipo-glandulaire dont l'apparition ou l'évolution ne s'accompagne d'ailleurs d'aucune modification des caractères sexuels annexes. Il semble qu'en moyenne la parure de noces commence à régresser lorsque ce tissu se résorbe.

Une série d'expériences montre que cette coïncidence n'est qu'approximative, et qu'elle est dûe surtout à ce que la spermatogénèse se déclanchant, elle absorbe d'abord ces réserves locales, (graisses testiculaires) avant d'atteindre les réserves générales et que c'est au moment où il est fait appel à celles-ci que la régression de la parure de noces commence.

Chez la femelle, on constate que la parure de noces peut apparaître dès que l'ovaire renferme de gros ovocytes avec enclaves vitellines. Dans les deux sexes, il est des caractères (par exemple, l'aplatissement vertical de la queue) qui sont le

résultat de l'habitat aquatique et ne font pas directement partie des caractères sexuels.

Je mets enfin en évidence ici quelques particularités intéressantes de la structure de la glande génitale et des annexes.

1° Il existe un *épithélium germinatif persistant* toute la vie chez le triton mâle à la surface d'un lobe testiculaire, rien n'indique qu'il ait perdu toute activité.

2° La *régression* des glandes cloacales internes est *précédée d'une poussée de karyokinèses*. L'existence de cette *multiplication paradoxale* a une très grande importance au point de vue de la mécanique du développement et permet d'interpréter quelques faits analogues.

J'appelle enfin l'attention sur un fait particulier qui me paraît général : les caractères sexuels temporaires (qui n'apparaissent qu'au moment des amours) *ne sont pas toujours différenciels des deux sexes* et sont au contraire communs. Une série d'exemples empruntés à une étude que je poursuis chez les Poissons montre que cela est tout à fait général.

Expérimentation.

La castration chirurgicale à brève échéance comportant un traumatisme grave donne des résultats d'interprétation difficile. La castration à longue échéance est peu pratique, la régénération des testicules étant la règle. (Je montre que les testicules ne sont pas chez les tritons des organes stables et qu'il existe des nodules de gonocytes invisibles à l'œil nu, qui n'attendent pour évoluer que la disparition du testicule actuellement en fonction.) L'action de la castration sur le cloaque est seule nette et rapide. L'action sur la pigmentation et la crête est lente et incertaine.

Castration alimentaire. — Cette opération consiste à faire jeûner les animaux pendant la période très précise de leur spermatogénèse (juillet à septembre). Nourris après septembre, ils reprennent rapidement le volume normal, mais leur testicule ne renferme pas de spermatozoïdes ; il se forme un très gros corps adipeux. (Les expériences sont bien entendu variées de façon à être comparables.)

Les castrats alimentaires *ne prennent la parure de noces à aucun moment de l'année qui suit*, ils gardent l'état du mâle en régression (caractères permanents). Leurs conduits génitaux, leur cloaque sont ceux des mâles en été. Si l'on compare les glandes génitales des castrats alimentaires à celles des mâles normaux, on cons-

tate qu'elles ne diffèrent qualitativement et quantitativement que par la présence dans les dernières d'ampoules à spermatozoïdes qui manquent dans les premières. Ces ampoules sont donc en corrélation avec les caractères sexuels temporaires de la parure de noces.

Contre épreuve : La deuxième année, des spermatozoïdes se reproduisent à nouveau si l'animal est bien nourri. La parure de noces est révélable dès que ces spermatozoïdes sont présents.

Chez la femelle, la castration alimentaire n'est pas possible totalement : l'évolution des œufs n'a pas un déterminisme aussi précis que celle des spermatozoïdes, et les ovocytes recommencent à croître dès que l'animal est renourri, mais chaque fois que les enclaves vitellines sont absentes, la parure de noces est absente également.

Ces faits ont une importance générale au point de vue du déterminisme des caractères sexuels temporaires. L'action des ampoules à spermatozoïdes élimine l'action possible du tissu adipo-glandulaire, celui-ci ne fait que prolonger l'action des ampoules à spermatozoïdes dont il est d'ailleurs une transformation.

Ce tissu adipo-glandulaire, certainement homologue du tissu interstitiel du testicule représente surtout une mise en réserve sur place des matériaux provenant de la régression des ampoules, matériel qui sera utilisé plus tard pour la nouvelle poussée de spermatogénèse.

J'examine la contradiction qui résulte de ces faits avec la théorie de l'origine interstitielle des caractères sexuels secondaires. Je montre les lacunes et les insuffisances de cette théorie dans tous les groupes, les contradictions flagrantes de cette théorie avec des faits d'observation facile, l'abus qu'il y a à conclure du caractère secrétoire d'une cellule à la réalité de sa secrétion endocrine. Je fais remarquer que la classification habituelle des caractères sexuels en primaires, secondaires, tertiaires renferme une pétition de principe et qu'on doit lui substituer celle-ci toute provisoire mais répondant aux faits et ne préjugeant rien :

Caractères permanents : précoces.
— : tardifs.
Caractères temporaires : différenciels des sexes.
— : communs aux sexes.

L'existence de la dernière catégorie montre bien que les caractères sexuels ne peuvent pas dépendre d'une espèce définie de cellules, car aucune espèce n'est commune aux deux sexes que les cellules mères indifférentes qui sont précisément permanentes.

La seule hypothèse qui s'accorde avec le détail des faits est que les caractères sexuels temporaires dépendent de réactions communes à la période terminale de l'évolution des gamètes des deux sexes. Lorsqu'on examine la question au point de vue chimique, on constate qu'il y a beaucoup de phénomènes communs dans la gamétogénèse de l'un et l'autre sexe, et que les produits secondaires des deux réactions doivent être identiques pour une importante partie.

Castrations totales et interversion du sexe.

Dans une autre partie, j'examine les cas observés à ce moment de changement du sexe et je fais une étude détaillée des animaux à sexe changé (1).

Pour bien comprendre ce qui se passe, il faut examiner d'abord ce que j'appelle les castrats alimentaires totaux, c'est-à-dire les animaux chez qui le jeûne a été poussé assez loin pour supprimer toutes les spermatogonies de deuxième ordre, et chez qui il ne reste plus que des cellules sexuelles indifférentes, et un épithélium germinatif. Ces animaux, qui ont encore la morphologie des mâles en régression, possèdent encore les caractères mâles permanents.

Deux ont, au moment du renourrissement, présenté une rétrocession de ces caractères mâles et l'apparition des caractères femelles. Ces animaux suivis au jour le jour, avaient l'année précédente, fécondé normalement des œufs. L'un, tué immédiatement avait encore la glande génitale d'un castrat total, le deuxième conservé deux mois, fut tué ensuite.

Sa glande génitale était devenue un ovaire incontestable (mais c'est un ovaire analogue à celui d'un jeune animal). Tous les autres caractères extérieurs ou du tractus génital sont également féminins, sauf la persistance dans le cloaque d'un reste de la papille cloacale caractéristique du mâle. Cette papille, très atrophiée déjà, est d'ailleurs en pleine régression. Les glandes cloacales n'ont pas non plus atteint tout à fait l'état réalisé chez la femelle. Cette observation est intéressante à plusieurs points de vue.

1° Le reliquat permanent de différences sexuelles externes varie ici corrélativement à la variation des éléments permanents des glandes génitales ; on distin-

---

(1) J'avais à ce moment deux animaux à sexe changé, dont un seul complètement étudié histologiquement. Depuis, j'en ai eu deux autres, dont un mené jusqu'à la ponte.

gue même des caractères externes qui peuvent varier au début (1er triton) avant l'apparition d'ovocytes, et d'autres (papille cloacale) qui ne régressent qu'à mesure que les ovocytes se constituent.

Je montre que chez beaucoup d'animaux les caractères sexuels, précoces et permanents, dont l'importance est variable selon l'espèce considérée, apparaissent de même avec la première flexion des gonocytes dans l'un ou l'autre sens. Dans beaucoup de cas, les caractères sexuels tardifs sont *surtout différents parce qu'ils évoluent sur cette base différente* d'un sexe à l'autre (1).

2° *Le sexe des gonocytes n'est pas déterminé par des causes intrinsèques, mais par les conditions externes.* Cela résultait déjà de mes anciennes observations morphologiques. L'expérimentation ne peut laisser ici aucun doute.

J'examine comment cela peut s'arranger avec la théorie du déterminisme du sexe par un *chromosome spécial :* théorie dont j'avais déjà fait autrefois la critique. Je reprends cette critique dans le détail sur cette espèce et je montre qu'une telle théorie ne peut être basée que sur une interprétation abusive de faits spécialement choisis.

Depuis la rédaction de ce travail est paru un travail de Humphrey qui fait sur deux espèces américaines des genres Necturus et Desmognathus des observations sériées analogues à celles que je fis en 1913 et confirme complètement ma manière de voir au sujet de la relation entre le tissu interstitiel et les caractères sexuels ou la période de rut.

Sur le déterminisme des caractères sexuels chez les tritons.
(Réponse à M. Aron). (Compt. Rend. Acad. des Sciences, 1922) (60).

Dans des notes récentes, Aron conclut à l'influence du tissu adipoglandulaire du testicule des tritons sur les caractères sexuels. Il procède par galvano-puncture après laparotomie chez Triton cristatus. Cette espèce, particulièrement sensible au traumatisme, à la captivité, est très défectueuse. De plus, les expériences de Aron se heurtent à ce fait d'observation facile, que la parure de noces est apparue ou qu'elle est révélable longtemps avant que le tissu adipo-glandulaire n'ait fait son

(1) Des expériences de transplantation de glandes génitales mettent en évidence des phénomènes d'inhibition réciproque dont l'interprétation est encore difficile actuellement.

apparition. Les arguments à l'aide desquels Aron veut appliquer aux Urodèles la théorie d'Ancel et Bouin sont donc insuffisants. Ce qui est plus grave c'est que cette théorie ne se trouve pas seulement en défaut chez les Batraciens, mais aussi chez les Sauropsidés et beaucoup de Mammifères. Je reviendrai ailleurs sur le détail des faits.

Publications des travailleurs du Laboratoire.

SZYMANOVICZ.

Observations sur les conditions de la prolifération des glandes utérines chez la femme (Gynécologie et obstétrique, 1922) (*11*).

Le travail de Szymanovicz a un gros intérêt physiologique. S. choisit des muqueuses utérines de femmes jeunes à des temps divers du cycle menstruel et mesure chez elles la vitesse de multiplication des glandes par la méthode de numération des mitoses que j'ai employée à propos de l'action de la thyroïde.

Il obtient un tracé régulier (ce qui montre que les erreurs de numération sont minimes) en ligne à peu près droite (Cf. action de la thyroïde.) *La vitesse de multiplication croît depuis le début des règles jusqu'au 17ᵉ jour* de la période intermenstruelle, puis *retombe brusquement* au voisinage de zéro pour reprendre après les règles suivantes. La chute brusque de la multiplication accompagne le début de la transformation déciduiforme qui caractérise la période prémenstruelle c'est-à-dire en somme, le *début d'une différenciation*.

Cette courbe confirme mieux que quelque observation que ce soit la loi maintes fois vérifiée de l'antagonisme entre la multiplication et la différenciation.

Mais ce qui est infiniment important, quant à la physiologie de l'ovaire, c'est que Szymanovicz a examiné avec soin les ovaires dans chaque cas, et vérifié (ce qui était précédemment établi par Villemin) *que le 17ᵉ jour est précisément le jour de la rupture du follicule de Graaf* et par conséquent le jour à partir duquel se différencie le corps jaune de l'ovaire. La période de multiplication accompagne donc l'existence et la croissance du follicule de Graaf, elle a l'allure de la courbe des phénomènes de croissance purs (accélération constante) Elle est interrompue brusquement, (comme l'existence même du follicule) et semble arrêtée surtout par

l'action du corps jaune, déterminant une différenciation des éléments incompatible avec leur multiplication mitotique.

Szymanovicz a eu, en somme, la chance de tomber sur un *phénomène de croissance cyclique typique*, dont il a pu déterminer les corrélations.

A. GIROUD.

Observations sur la cicatrisation épithéliale et musculaire.
(Arch. d'Anatomie microscopique, T. XVII, 1921) (*3*).

A. Giroud étudie la cicatrisation de plaies latérales faites aux vers (par comparaison avec la cicatrisation terminale qui est bien connue). Il note la dédifférenciation des éléments des bords de la plaie, la migration des cellules épithéliales, la longue période qui s'écoule avant que les cellules épithéliales ne puissent se transformer en cellules glandulaires au niveau de la cicatrice.

Les mitoses de régénération n'apparaissent que relativement tard et sur les bords de la cicatrice, dans tous les cas, la multiplication succède à l'épithélialisation et ne la précède pas.

Giroud étudie ensuite la cicatrisation chez les lamproies (P. planeri) d'ulcérations profondes résultant d'abcès causés par des sporozoaires et qui atteignent le muscle en même temps que l'épithélium.

L'épithélialisation est rapide, elle se fait comme chez les vers par déplacement des cellules épithéliales ; la multiplication cellulaire est secondaire. Les cellules sensorielles et cellules à mucus n'existent pas de longtemps au niveau de la cicatrice.

Le muscle se régénère par un processus assez particulier, les fibres situées au voisinage de la plaie perdent en grande partie leurs myofibrilles, se dédifférencient en devenant des sortes de sarcolytes, puis des fibrilles y apparaissent à nouveau, formant d'abord un petit faisceau qui envahit le cytoplasme par clivage longitudinal des fibrilles.

H. BULLIARD.

Recherches sur la croissance des poils chez l'homme.
(Bulletin de la Société d'Anthropologie 1921) (*12*).

A propos de la régénération se posait la question de savoir si l'ablation d'éléments morts comme le sont ceux du poil pouvait influencer la croissance des poils.

H. Bulliard a fait à ce sujet des observations avec mesures précises sur lui-même. Il a observé que les poils ont un cycle d'évolution et de remplacement que la section n'influence en rien, la longueur d'équilibre des poils est variable pour les diverses régions parce que la durée du cycle est variable. On saisit bien ici comment un phénomène de croissance est l'origine d'un résultat morphologique.

Influence du rasage répété sur la croissance des poils.
(Société de Physiothérapie) (*13*).

Des mesures précises montrent que contrairement à ce qu'on a dit, cette influence est nulle.

PATHOLOGIE GÉNÉRALE.

Cultures de tissus et tumeurs.

(C. R. de l'Association pour l'étude du cancer, 1921, 20 pages, 13 fig.) (61).

J'ai utilisé dans ce travail les notions de biologie cellulaire tirées de la culture des tissus et des faits de régénération pour montrer la lumière qu'ils jettent sur la question du cancer.

Un fait domine d'abord : *la prolifération des cellules n'est limitée que par les processus de régulation de l'organisme ;* cela est démontré d'une part par la culture indéfinie de cellules embryonnaires *in vitro*, d'autre part par la réapparition de mitoses dans les tissus adultes isolés de l'organisme.

L'étude des phénomènes de régulation élémentaire entre tissus antagonistes donne des indications sur la manière dont se fait cette régulation.

La dédifférenciation des cellules accompagne constamment *in vitro* la multiplication des cellules. Autrefois, Prenant énonça cette loi que la sécrétion et la multiplication par karyokinèses sont antagonistes. On peut aller plus loin et dire que la multiplication karyokinétique et la différenciation sont antagonistes. On comprend que la réapparition d'une multiplication s'accompagne de perte de la différenciation.

Or, dans les cancers, les cellules néoplasiques sont caractérisées par deux choses : elles se multiplient et se dédifférencient. Elles se conduisent donc comme si elles étaient isolées. La *théorie* ancienne *de l'isolement physiologique* n'est plus maintenant une hypothèse, elle *est l'expression même des faits*.

Dans les cancers, la dédifférenciation n'est pas toujours complète. J'ai montré d'ailleurs que la dédifférenciation des tissus *in vitro* passait par une série d'étapes, qu'elle n'était pas un phénomène continu, mais marquait des temps d'arrêt. Or, ces temps d'arrêt correspondent assez bien aux états de divers types de cancers.

Il est de fait, d'ailleurs, qu'en évoluant, le cancer peut passer de l'un à l'autre type.

Ce travail est illustré de plusieurs figures de faits inédits, notamment d'une image de culture d'ovaire montrant que dans la zone d'envahissement d'origine épithéliale les mitoses apparaissent au moment précis où les cellules épithéliales quittent le conjonctif sous-jacent, alors qu'au contact de ce conjonctif, elles se multiplient par clivage, ce qui illustre nettement l'antagonisme des deux tissus.

Lésions cellulaires des cornes antérieures de la moelle dans les arthropathies nerveuses. (En collaboration avec G. Etienne. L'Encéphale, mai 1908. 14 pages, 2 planches). (4).

On trouve constamment, dans diverses arthropathies nerveuses, des lésions cellulaires dans le groupe postero-externe de cellules des cornes antérieures notamment. Ces lésions s'observent dans des arthropathies nerveuses de causes très diverses. Ce groupe cellulaire étant habituellement considéré comme ayant un rôle trophique, l'arthropathie paraît être un trouble trophique dépendant de la lésion de ces cellules.

Trois cas de cancers de l'épithélium cervical (pavimenteux) avec métastases à éphithélium cylindrique. (En collaboration avec H. Bulliard. Compte-rendu de l'Association pour l'étude du cancer, 1922). (71).

Trois cas où la métastase part des glandes modifiées au contact du cancer et non du cancer lui-même. C'est un fait très intéressant au point de vue de la physiologie pathologique des tissus.

Pathogénie du cancer et cultures de tissus. — Cultures d'un adénome du col utérin reproduisant le cancer dérivé de cet adénome. (En collaboration avec F. Coca. Journal de Physiol. et de Pathol. génér., 1919, 12 pages, 15 fig.) (45)

Les tissus cultivés *in vitro* une fois dédifférenciés, reproduisent assez exactement, je l'ai dit plusieurs fois, les cancers issus de ces tissus. Les deux phénomènes caractéristiques du cancer : multiplication anormale et dédifférenciation sont précisément ceux qu'on observe en cultures. L'étude que nous rapportons ici montre cette identité jusque dans le détail.

Une tumeur bénigne des glandes cervicales a servi à faire des cultures. Les prélèvements ont été faits dans la partie certainement bénigne. Or, cette tumeur

subissait *in vivo* en un point limité une transformation maligne. Les cultures de la tumeur bénigne sont en quelques jours arrivés à l'état histologique précis qui caractérisait la néoplasie maligne.

Publications des travailleurs du Laboratoire.

K. MOUKAYE.

Adénomes bénins du corps utérin du type décidual.
(Gynécologie et obstétrique, 1921) (*8*).

Moukayé étudie un groupe de polypes adénomateux de la muqueuse utérine et montre qu'ils rappellent avec précision les transformations déciduales de la muqueuse utérine pendant la grossesse. Il n'y a pas cependant exagération chez ces femmes de l'excitant connu de cette transformation (corps jaune) mais plutôt une sensibilité locale plus grande à cet excitant.

Recherches sur les néoplasies des glandes cervicales.
(Gynécologie et obstétrique, 1922) (*9*).

Moukayé étudie avec une méthode cytologique très sûre les adénomes et les cancers des glandes du col de l'utérus et montre qu'il existe une série parfaitement continue, qui va de la glande normale à l'adénome et au cancer, et que c'est arbitrairement qu'on trace des démarcations.

Il montre que les inflammations chroniques des glandes, la régénération permanente qui en est la conséquence, sont les facteurs qui amènent les cellules à l'état qui caractérise les néoplasies malignes certaines.

La multiplication mitotique, la perte de la différenciation caractéristique (sécrétion de mucus) caractérisent assez sûrement le cancer par rapport à l'adénome. Les métaplasies des cancers des glandes cervicales qui rappellent les cancers pavimenteux ne font que les mimer grossièrement, l'étude cytologique permet de les différencier. Le travail de Moukayé est important, non seulement au point de vue pratique, mais au point de vue théorique des conditions de la genèse des tumeurs.

BULLIARD ET TURNESCO.

Volumineux kyste de l'ovaire et grossesse.
(Etude anatomo-pathologique. Bulletin de la Société anatomique, 1920) (7).

I. VASILIU.

Essai de caractérisation cinétique des stades précancéreux.
(C. R. assoc. pour l'étude du cancer), juin 1922 (*10*).

On savait qu'il existait au niveau de vieux ulcères et de vieilles cicatrices des phénomènes de végétation épithéliale qu'on avait appelés sans grandes preuves : stades précancéreux. Ces phénomènes sont fréquents au niveau des ulcérations du col utérin.

I. Vasiliu a appliqué à l'étude de ce processus la méthode de numération des mitoses (ce qui nécessite une patience remarquable). Il a comparé ces ulcères à des cols normaux d'une part, à des cancers du col de divers types d'autre part.

Les résultats sont tout à fait nets. Le taux de multiplication étant de 2 à 4 p. 1.000 dans le col normal, s'élève à 15 à 18 p. 1.000 dans les stades dits précan céreux alors qu'il est de 20 à 25 p. 1.000 dans les cancers courants. *Les stades précancéreux sont donc bien définis comme tels.*

D'autre part, dans le type de cancer le plus actif le carcinome, où les cellules sont complètement dédifférenciées, on observe des taux de multiplication (40 p. 1.000), qui sont voisins du maximum observé dans les tissus où la multiplication est le plus rapide : (embryons, expérimentation).

Mlle GUINIER.

Recherches sur l'évolution anormale des follicules de Graaf. — Pathogénie de l'ovarite polykystique. Thèse, médecine 1922.

La maladie polykystique des ovaires est dûe à un trouble du rythme de l'ovulation. On peut constater que l'évolution des follicules de Graaf est précipitée puis qu'ils s'atrésient par compression réciproque. La maladie aboutit en fin de compte à la stérilité. L'ovarite polykystique est fréquente dans les villes, rare à la campagne.

Mlle Guinier a examiné un certain nombre d'ovaires d'animaux ayant vécu en

captivité et a trouvé fréquemment de l'ovarite polykystique, Ce sont surtout les animaux qui vivent dans une captivité étroite : Girafe, grands carnassiers qui présentent régulièrement cette lésion. Ce sont les mêmes dont les mâles présentent, en captivité, de l'arrêt de la spermatogénèse. L'alimentation ne paraît pas avoir d'influence. Mlle Guinier a fait des expériences de carence sur des rats. L'avitaminose provoque l'atrésie des follicules en évolution, puis l'arrêt de l'évolution, mais elle ne cause pas d'évolution précipitée. Les animaux recevant en captivité une nourriture très anormale pour eux présentent rarement la lésion.

Dans la période finale de l'ovarite, alors que la provision d'ovocyte est près d'être épuisée, on observe chez la femme et chez les animaux une tentative de regénération caractérisée par une prolifération de l'épithélium germinatif qui n'aboutit généralement qu'à la production d'invaginations épithéliales, origine des kystes ovariens.

Ce travail est intéressant en ce que l'étude des conditions anormales de l'évolution folliculaire jette quelque lumière sur les causes de l'évolution folliculaire normale encore complètement inconnues.

OUVRAGES DIDACTIQUES.

Vingt leçons d'histologie. (En collaboration avec H. Bulliard), Masson. (62).

C'est un abrégé d'histologie renfermant non seulement les faits morphologiques essentiels avec les illustrations suffisantes, mais où, à propos de chaque fait, nous avons cherché à placer soit les notions physiologiques, soit les idées générales qui s'y rattachent. C'est, en effet, l'œuvre véritable de l'enseignement de l'histologie comme de tous les enseignements à base de morphologie, que d'accrocher pour ainsi dire des idées physiologiques ou biologiques générales à des images visuelles, à des faits morphologiques qui sans cela seraient d'une étude parfaitement fastidieuse et qui n'ont en eux-mêmes qu'un médiocre intérêt.

Le succès qu'a eu ce petit livre (3e édition, 10e mille), montre qu'il a été apprécié non seulement à Paris, mais en province et à l'étranger.

Le sang et les maladies du sang.
(Adaptation française de l'atlas d'hématologie de Schleip) (63).

Utilisant les belles planches de l'atlas d'hématologie de Schleip qui ne s'accompagnaient d'aucun texte dans l'original allemand, j'en ai profité pour mettre au point la question de l'origine et de la signification des éléments du sang, partant d'un point de vue général, ce qui est d'autant plus nécessaire que les hématologistes souvent spécialisés à l'extrême, montrent parfois un particularisme exagéré.

Manuel d'embryologie. Masson (64).

Ce petit livre est destiné aux étudiants en médecine. Comme tel, il ne comporte que l'embryologie des Vertébrés.

L'embryologie générale y occupe la plus grande place, parce qu'elle comporte les notions fondamentales sans lesquelles les autres enseignements morphologiques ; anatomie et histologie sont fragmentaires et sans liaison. Elle doit être la base de l'instruction morphologique du médecin.

L'embryologie spéciale ou organogénèse y est traitée très brièvement et dans un esprit très général, contrairement à ce qu'on fait le plus souvent à la Faculté de Médecine.

L'organogénèse et l'histogénèse spéciales sont en effet reprises avec l'étude anatomique et histologique de chaque organe et il importe de ne pas faire double emploi.

J'ai seulement essayé de grouper autour des faits embryologiques quelques notions très élémentaires de morphologie générale qui manquent trop souvent dans l'éducation du médecin.

TECHNIQUE

Je ne pense pas qu'un travail de recherche puisse avoir pour seul objet une découverte technique, mais je crois qu'il ne faut pas oublier que les découvertes techniques ont fréquemment été le point de départ de découvertes véritablement scientifiques. Aussi je me suis appliqué à modifier constamment les techniques classiques, les adaptant à chaque série de recherches, afin surtout de permettre une critique rationnelle des résultats.

Technique histologique. — Un certain nombre des méthodes de fixation ou de coloration que j'ai employées ont eu la bonne fortune de devenir classiques, notamment ma méthode de fixation et coloration des mitochondries qui est très employée à l'étranger (méthode de Champy. — Küll).

Technique des cultures de tissus. — La méthode de culture de Carrel (sur plasma coagulé) a subi dans mon laboratoire quelques modifications pratiques pour permettre notamment l'étude sériée dans le temps des phénomènes. Cette technique a été publiée par F. Coca et de nombreux élèves étrangers sont venus en apprendre la pratique au laboratoire.

Technique biométrique. — Le procédé de mesure de la vitesse de croissance des tissus par la méthode que j'ai imaginée s'est révélé comme excellent puisqu'il concorde dans les résultats avec des procédés de mesure tout à fait différents.

Son application a permis déjà à Szymanovicz de résoudre une importante question du fonctionnement des glandes génitales.



INDEX MÉTHODIQUE.

NOTA. — *La diversité des questions traitées dans chaque mémoire rend nécessaire cette forme d'index qui permettra de classer les questions.*

CYTOLOGIE.

NOYAU. — Structure, 26 p. 36, 66 p. 46, 15 p. 52; forme, 26 p. 36, 30 p. 47, 58 p. 15.

MITOCHONDRIES — Généralité, 7 et 8 p. 13, 12 p. 14, 14 p. 14, 26 p. 36; Variatione, 15 p. 52, 26 p. 36, 42 p. 26, 29 p. 19; Définition, 26 p. 36, 42 p. 26; Rôls, 42 p. 26, 26 p. 36, 15 p. 52.

CENTROSOME. — Structure, 5 p. 35, 26 p. 36, 15 p. 52, 65 p. 48, 66 p. 46; Rôle dans la spermiogenèss, 26 p. 36, 66 p. 46, 30 p. 47; dans la genèss des cils, 26 p. 36; Variations spécifiques, 26 p. 36, 66 p. 46; Centrosomes anormaux, 65 p. 48, 51 p. 30 et 26 p. 36.

CENTROPHORMIES, 15 p. 52, 65 p. 48.

CANALICULES DE HOLMGREN, 15 p. 52, 65 p. 48.

MEMBRANE CELLULAIRE. — Bordures en brosses, 15 p. 52, 59 p. 63, 2 p. 55, 29 p. 19.

ENCLAVES. — Leur origins, 15 p. 52, 8 p. 13, 14 p. 14; Processus d'élaboration, 15 p. 52, 26 p. 36, 68 p. 48.

PROCESSUS DE SECRÉTION. — (4), 15 p. 52, 7 p. 13, 26 p. 36.

GLANDES, 7 p. 13, 42 p. 26, 44 p. 29, *11* p. 69.

MUSCLE, 41 p. 25.

TISSUS CONJONCTIF ET CARTILAGINEUX, 28 p. 19

CELLULES NERVEUSES, *1* p. 39, 4 p. 73.

CELLULES SEXUELLES, 26 p. 36, 66 p. 46, 59 p. 63, 5 p. 35.

CELLULES ANORMALES, PATHOLOGIE CELLULAIRE, 5, p. 35, 26 p. 36, 51 p. 30, 42 p. 26.

DIVISION MITOTIQUE. — Mécanisme, 26 p. 36, 66 p. 46; Anomalies, 26 p. 36, 5 p. 35, 42 p. 26, 51 p. 30; Signification, 26 p. 36, 32 p. 21, 36 p. 22, 29 p. 19, 59 p. 63; Mitoses de réduction, 26 p. 36, 51 p. 30, 66 p. 46, etc.

DIVISION DIRECTE, 26 p. 36, *8* p. 73, 9 p. 25

ANATOMIE COMPARÉE ET ZOOLOGIE.

MAMMIFÈRES. — Rongeurs, 30 p. 47, 68 p. 50; Edentés, 56 p. 48; Cétacés, 68 p. 50; Insectivores, 68 p. 50; Spermatogenèse, 68 p. 50, 51 p. 30; Intestin, 15 p. 52; Glandes, 15 p. 52, 42 p. 26, 52 p. 32; Sang, 40 p. 24, 63 p. 76.

OISEAUX. — Ovogenèse, 65 p. 48, 46 p. 59; Jabot, 46 p. 59 ; Spermatogenèse, 46 p. 59, 30 p. 47; Glandes, 15 p. 52.

REPTILES. — Spermatogenèse, *6* p. 50; Glandes, 15 p. 52; Système nerveux, 43 p. 28; Sang, 40 p. 24.

BATRACIENS. — Urodèles, 60 p. 68, 59 p. 63; 54 p. 62, 26 p. 36, 24 p. 36, 15 p. 52; Anoures, 5 p. 35, 6 p. 35, 10 p. 35, 11 p. 36, 26 p. 36, 66 p. 46, 15 p. 52, 13 p. 62, 53 p. 60; Tube digestif, 15 p. 52; Glandes, 15 p. 52, 7 p. 13, 25 p. 16, etc. : Spermatogenèses, Voies génitales, 59 p. 63, 26 p. 36, 66 p. 46; Caractères sexuels secondaires, 26 p. 36, 66 p. 46, 54 p. 62, 55 p. 63, 59 p. 63, 60 p. 68; Développement, 29 p. 36, 47 et 53 p. 60; Métamorphose, 53 p. 60.

POISSONS. — Ovocytes, 65 p. 48; Glandes génitales, 65 p. 48, *16* p. 51, 57 p. 68, 59 p. 63, 67 p. 58 ; Caractères sexuels secondaires, 59 p. 63; Développement, 59 p. 63, 65 p. 48 ; Selaciens, 65 p. 48 ; Teléostèens (autres travaux cités); Cyclostomes. 65 p. 48, *16* p. 51; Ganoïdes, 65 p. 48.

INVERTÉBRÉS. — Cytologie, 58 p. 15, Glandes génitales, 26 p. 36.

PHYSIOLOGIE COMPARÉE.

ABSORPTION INTESTINALE, 15 p. 52; SECRÉTION, 15 p. 52, 16 p. 55, *14* p. 57, 7 p. 13.

SECRÉTIONS INTERNES, *11* p. 69, 60 p. 68, 59 p. 63, 47 et 53 p. 60, 66 p. 46, 26 p. 36, 51 p. 30, 18 et 21 p. 56, 19 et 20 p. 57; IMMUNITÉ, 2 p. 55, 3 p. 56, 18 et 21 p. 56.

PHYSIOLOGIE GÉNITALE, *11* p. 69, 60 p. 68, 59 p. 63, 26 p. 36, etc., etc.; CROISSANCE, *11* p. 69, 47 et 53 p. 60, etc.

PATHOLOGIE GÉNÉRALE.

TUMEURS BÉNIGNES, 61 p. 71, *9* p. 74, 8 et 71 p. 73; TUMEURS MALIGNES, *10* p. 74, *9* p. 74, 61 p. 71, 38 p. 23, 37 p. 25.

ETATS PRÉCANCÉREUX, 61 p. 71, *10* p. 74

BIOLOGIE CELLULAIRE.

CULTURES DE CELLULES IN VITRO. — Rein, 22 p. 18, 28 et 29 p. 19, 55 p. 21, 42 p. 26; Glandes, 55 p. 21, 28 p. 18, 44 p. 29; Muscles, 41 p. 25, 32 p. 24; Tissu conjonctif, 34 p. 20, 28 p. 19 ; Tissu nerveux, 43 p. 28, *1* p. 33; Cartilage, 28 p. 19.

DIFFÉRENCIATION, ses causes, 34 p 20, 42 p. 26, 52 p. 32, 59 p. 63, 53 p. 60; DÉDIFFÉRENCIATION, 22 p. 20, 29 p. 19, 28 p. 19, 34 p. 20, 35 p. 21, 36 p. 22, 42 p. 26.

ANTAGONISME DE LA DIFFÉRENCIATION ET DE LA MULTIPLICATION, 53 p. 60, *11* p. 69, 46 p. 59.

MULTIPLICATION CELLULAIRE. — Mécanisms, 26 p. 36 ; Causes, 53 p. 66, *11* p. 69 ; Sous l'influence des hormones, 53 p. 60, *11* p. 69, 59 p. 63; Coefficient de multiplication, 53 p. 60, *11* p. 69.

SEXUALITÉ.

Déterminisme du sexe, 59 p. 53, 26 p. 36, 55 p. 63.
Genèse des gamètes, 26 p. 36, 59 p. 63 ; 68 et 6 p. 50, 56 et 65 p. 48, 66 p. 46. etc.
Réduction chromatique, 66 p. 46, 26 p. 36.
Changement expérimental du sexe, 55 et 59 p. 63.
Caractères sexuels secondaires. (Voir : *Anatomie comparée*).

MÉCANIQUE DU DÉVELOPPEMENT.

Croissance, 47 et 53 p. 66, 59 p. 63, 12 p. 70.
Phénomènes de croissance, 47 et 53 p. 60, 46 et 49 p. 59, 11 p. 69.
Graphiques de croissance, 11, p. 60, 11, p. 69.
Influence des glandes génitales sur la croissance des caractères sexuels secondaires, 49 p. 59, 26 p. 36, etc.
Influence des glandes a sécrétion interne sur la croissance, 53 p. 60. etc.
Cas de croissance localisée, 11 p. 69, 59 p. 63, 53 p. 60, etc.
Régulation de la croissance des tissus l'un par l'autre, 32 p. 24, 34 p. 20, etc.
Régulation dans la croissance des tumeurs, (Voir : *Pathologie générale*).
Cicatrisation, 3 p. 70, 29 p. 19, etc.

TABLE

	Pages.
TITRES ET FONCTIONS	5
ENSEIGNEMENT	6
INTRODUCTION	9
ANALYSE SUCCINCTE DES DIVERS TRAVAUX	13
Cytologie	13
Biologie cellulaire	18
Anatomie et histologie comparées	35
Physiologie comparée	52
Mécanique du développement	59
Pathologie générale	72
Ouvrages didactiques	77
Technique	79
Index méthodique	81